



Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Centro de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Química  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química



## TESE DE DOUTORADO

# **DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE ATOMIZAÇÃO DE SOLUÇÃO POLIMÉRICA EM MEIO CIRCULANTE PARA OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS NANO/MICROMÉTRICAS**

André Anderson Costa Pereira

Orientador: Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisa Maria B. D. de Sousa

Natal/RN  
Fevereiro/2018

**André Anderson Costa Pereira**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE ATOMIZAÇÃO  
DE SOLUÇÃO POLIMÉRICA EM MEIO CIRCULANTE  
PARA OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS  
NANO/MICROMÉTRICAS**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Engenharia química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de doutor em Engenharia Química, sob a orientação do Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira e coorientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisa Maria B. D. de Sousa

Natal/RN  
Fevereiro/2018

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN  
Sistema de Bibliotecas - SISBI  
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Pereira, André Anderson Costa.

Desenvolvimento de sistema de atomização de solução polimérica em meio circulante para obtenção de partículas nano/micrométricas / André Anderson Costa Pereira. - 2018.

100 f.: il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Natal, RN, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisa Maria B. D. de Sousa.

1. Atomização - Tese. 2. Nanoprecipitação - Tese. 3. PMMA - Tese. 4. PCL - Tese. 5. Encapsulamento - Tese. I. Oliveira, Jackson Araújo de. II. Sousa, Elisa Maria B. D. de. III. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 66.011

**PEREIRA**, André Anderson Costa. Desenvolvimento de sistema de atomização de solução polimérica em meio circulante para obtenção de partículas nano/micrométricas. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Área de concentração: Engenharia Química, Natal, Brasil, 2018.

**Orientador:** Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira

**Coorientador:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisa Maria B. D. de Sousa

**RESUMO:** Partículas poliméricas formadas em escala nanométrica são de fundamental interesse atualmente, principalmente quando utilizadas como sistemas carreadores na liberação controlada de fármacos, cosméticos e nutracêuticos, bem como no recobrimento de matérias com propriedades magnéticas. O presente estudo tem como objetivo desenvolver um sistema para produção de partículas de poli (metacrilato de metila) (PMMA) e policaprolactona (PCL) a partir da atomização de solução polimérica em meio antissolvente. Neste sistema, soluções poliméricas em diferentes solventes são preparadas e atomizadas na forma de um spray. As gotículas geradas com a atomização entram em contato com um líquido antissolvente que provoca a precipitação e formação das partículas poliméricas. Neste trabalho, experimentos usando o sistema proposto foram realizados em diferentes condições operacionais e as partículas obtidas foram analisadas por espalhamento dinâmico de luz (*Dynamic Light Scattering* - DLS), microscopia eletrônica de transmissão (MET) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os resultados demonstraram que é possível obter partículas com características de nanoesferas/nanocápsulas e nanofibras com distribuição de tamanho na faixa de 50 a 5000 nm. Também foi possível observar que as variáveis do processo como a natureza do polímero, o tipo de solvente (acetona, acetato de etila, álcool etílico, álcool isopropílico e álcool propílico), a pressão da atomização (0,25 – 3 bar) e a temperatura do líquido antissolvente (10 – 40°C) afetam diretamente a morfologia e a distribuição de tamanho de partícula (DTP). Além disso, foi avaliado o potencial de encapsulamento do sistema proposto. Óleo de algodão e aluminato de ferro (espinélio inverso) foram utilizados como material a ser encapsulado. As partículas produzidas nesta avaliação foram analisadas por DLS, MET, microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo (MEV-FEG), espectroscopia de infravermelho com transformada de fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy* - FTIR) e difração de raios X (DRX) para a verificação do encapsulamento. De acordo com estes resultados, constatou-se a formação de partículas carreadoras, com características de nanocápsulas e nanoesferas. Ou seja, o material encapsulado pode ser encontrado dentro da partícula polimérica ou aderido a superfície da mesma, respectivamente.

**Palavras-chave:** Atomização; Nanoprecipitação; PMMA; PCL; encapsulamento.

**André Anderson Costa Pereira**

**Desenvolvimento de sistema de atomização de solução  
polimérica em meio circulante para obtenção de partículas  
nano/micrométricas**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Engenharia química da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de doutor em Engenharia Química.

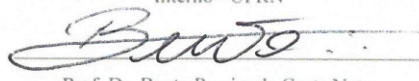
Aprovado em 08/FEVEREIRO/2018

  
Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira

Orientador - UFRN

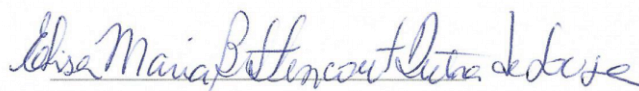
  
Prof. Dr. André Luís L. Moriyama

Interno - UFRN

  
Prof. Dr. Bento Pereira da Costa Neto

Prof. Dr. Bento Pereira da Costa Neto

Externo - IFRN

  
Profa. Dra. Elisa Maria B. D. de Sousa

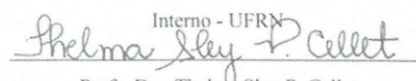
Profa. Dra. Elisa Maria B. D. de Sousa

Coorientadora - UFRN

  
Profa. Dra. Maria Carolina B.C. do Nascimento

Profa. Dra. Maria Carolina B.C. do Nascimento

Nascimento

  
Prof. Dra. Thelma Sley P. Cellet

Prof. Dra. Thelma Sley P. Cellet

Externo - UEM/PR

## **ABSTRACT**

Polymeric particles formed on a nanometric scale are of fundamental interest today, especially when used as carrier systems in the controlled release of drugs, cosmetics and nutraceuticals, as well as in the coating of materials with magnetic properties. The present study aims to develop a system for the production of poly (methyl methacrylate) (PMMA) and polycaprolactone (PCL) particles from the atomization of polymer solution in antisolvent medium. In this system, polymer solutions in different solvents are prepared and atomized in the form of a spray. The droplets generated with the atomization come into contact with an antisolvent liquid which causes the precipitation and formation of the polymer particles. In this work, experiments using the proposed system were performed under different operating conditions and the particles obtained were analyzed by Dynamic Light Scattering (DLS), transmission electron microscopy (TEM) and scanning electron microscopy (SEM). The results demonstrated that it is possible to obtain particles with characteristics of nanospheres / nanocapsules and nanofibers with size distribution in the range of 50 to 5000 nm. It was also possible to observe that the process variables such as the nature of the polymer, type of solvent (acetone, ethyl acetate, ethyl alcohol, isopropyl alcohol and propyl alcohol), atomization pressure (0.25-3 bar) and antisolvent medium temperature (10-40°C) directly affect the morphology and particle size distribution (DTP). In addition, the potential of encapsulation of the proposed system was evaluated. Cotton oil and iron aluminate (inverse spinel) were used as the material to be encapsulated. The particles produced in this evaluation were analyzed by DLS, MET, field emission scanning electron microscopy (MEV-FEG), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD) for the encapsulation check. According to these results, it was verified the formation of carrier particles, with characteristics of nanocapsules and nanospheres. That is, the encapsulated material can be found within the polymer particle or adhered to the surface thereof, respectively.

**Keywords:** Atomization; Nanoprecipitation; PMMA; PCL; encapsulation.

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha esposa e eterna namorada:  
Suênya, pelo amor e estímulo para entrar na vida  
acadêmica; e ao fruto de nosso amor: Maria Fernanda, a  
alegria de todos nossos dias.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por tudo que ocorreu nessa minha trajetória até aqui.

Meus sinceros agradecimentos aos meus orientadores: Prof. Dra. Elisa Maria B. D. Sousa e Prof. Dr. Jackson Araújo de Oliveira, pela orientação, dedicação, compreensão e principalmente, pela paciência durante o período da concepção da tese.

Peço a benção de meus pais e agradeço pelo apoio que recebi ao longo da minha vida acadêmica e pessoal. Eles são à base da minha vida.

Agradeço a minha querida eterna namorada e amada esposa Suênya Monique de Medeiros Confessor que me incentivou a ingressar na pós-graduação e tem sempre me motivado a terminar essa tese e também prosseguir na vida acadêmica.

Aos meus amigos Ênio Rafael, Saulo Henrique e Aldo Miro do Laboratório de Tecnologia Supercrítica e Biodiesel, pelos momentos de descontração e auxílio em determinadas etapas do projeto de doutorado.

Ao pós doutorando, Anderson Alles de Jesus pelo auxílio na montagem do aparato experimental utilizado nesta tese.

As voluntárias Joyce e Raissa, que colaboraram significativamente na execução deste projeto.

Um agradecimento ao pessoal dos laboratórios da DEMat/UFRN, UEM e UNIT, que viabilizaram as análises apresentadas neste trabalho. Em especial, a Dra Vanessa Fragal, Dra Thelma Cellet e ao Msc Igor Zumba. Sem a contribuição destas pessoas, este trabalho não seria possível.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química pela oportunidade que me foi concedida para realização deste trabalho e a Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

E, por fim, a todas as pessoas que contribuíram para finalização desse projeto.



# SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Revisão Bibliográfica .....	22
2.1 – A solubilidade de materiais poliméricos .....	22
2.1.1 – Forças moleculares dos polímeros.....	22
2.1.2 – Comportamento do polímero em solução.....	24
2.1.3 – Parâmetros de solubilidade .....	27
2.3 – Principais métodos de preparação de nanopartículas poliméricas pré-formadas .....	30
2.3.1 – Métodos baseados na conversão de uma emulsão em dispersão de nanopartículas .....	31
2.3.2 – Métodos baseados na conversão de solução polimérica em dispersão de nanopartículas .....	35
2.4 – Obtenção de partículas poliméricas carreadoras .....	44
3. Materiais e métodos.....	49
3.1 – Materiais .....	49
3.2 – Solubilização polimérica .....	50
3.3 – Precipitação por atomização de solução polimérica em meio antissolvente .....	50
3.4 – Caracterização das partículas.....	53
4. Resultados e Discussões .....	57
4.1 – Efeito da concentração e da temperatura na formação das partículas .....	57
4.2 – Efeito da natureza do polímero na formação das partículas .....	60
4.3 – Efeito da pressão de atomização na formação das partículas .....	65
4.4 – Efeito do poder solvente na formação das partículas .....	69
4.5 – Avaliação da capacidade de encapsulamento usando o sistema de atomização.....	72
5. Conclusões.....	88
Referências bibliográficas .....	90

# LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Representação de pontes de hidrogênio e forças de Van der Waals entre cadeias de PMMA. ....	23
Figura 2.2 – Conformação aleatória ou novelo de uma cadeia polimérica amorfa (CANEVAROLOJR, 2010). ....	24
Figura 2.3 – Representação esquemática do volume ocupado por uma cadeia polimérica em solução quando sujeita a uma variação na temperatura ou no poder do solvente (CANEVAROLOJR, 2010). ....	25
Figura 2.4 – Solubilização de um polímero mostrando seus dois estágios. ....	26
Figura 2.5 – Camadas formadas ao longo da dissolução polimérica (Modificado: MILLER-CHOU; KOENIG, 2003). ....	27
Figura 2.6 – Representação dos parâmetros de Hansen na forma de vetores ortogonais (CANEVAROLOJR, 2010). ....	28
Figura 2.7 – Representação 3D dos parâmetros de solubilidade de Hansen (MILLER-CHOU; KOENIG, 2003). ....	29
Figura 2.8 – Representação 2D dos parâmetros de solubilidade de Hansen (MILLER-CHOU; KOENIG, 2003). ....	30
Figura 2.9 – Esquema da Emulsificação/evaporação de solvente utilizada na formação das partículas (QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998). ....	32
Figura 2.10 – Esquema da técnica Salting-out utilizada na formação das partículas (QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998). ....	33
Figura 2.11 – Representação do esquema do método baseado na difusão de solvente para preparação de nanopartículas poliméricas (ALLOUCHE, 2013). ....	34
Figura 2.12 – Representação do esquema do método baseado na osmose para preparação de nanopartículas poliméricas (CHRONOPOULOU et al., 2009). ....	36
Figura 2.13 – Representação do esquema do método nanoprecipitação ou deslocamento de solvente (QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998). ....	37
Figura 2.14 – Representação do esquema do “Nano Spray-Dryer B-90” (ALLOUCHE, 2013). ....	39
Figura 2.15 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por RESS (NAGAVARMA et al., 2012). ....	41
Figura 2.16 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por RESOLV (NAGAVARMA et al., 2012). ....	41
Figura 2.17 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por ASS (ZAHARAN et al., 2014). ....	43
Figura 2.18 – Representação do esquema de preparação de nanopartículas poliméricas por antissolvente gás comprimido (WU; LI, 2008). ....	44
Figura 3.1 – Fluxograma esquemático das atividades experimentais realizadas. ....	49
Figura 3.2 – Representação do aparato experimental. ....	51

Figura 4.1 – Gráfico tridimensional que mostra a influência da concentração de polímero em solução e da temperatura da fase antissolvente sobre o tamanho das partículas formadas com a técnica de precipitação proposta.....	58
Figura 4.2 – Imagens de MEV. Nanoprecipitação de PMMA/Acetona a 30°C. (a) e (b) a 1%; (c) e (d) a 2% e (e) e (f) a 3%.....	59
Figura 4.3 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,5 bar e 40°C com solução de acetona em PMMA e PCL a 1% .....	60
Figura 4.4 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,5 bar e 30°C com solução de álcool n-propanol+H <sub>2</sub> O em PMMA e PCL a 1%.....	61
Figura 4.5 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,25 bar e 40°C com solução de acetato de etila + álcool etílico em PMMA e PCL a 1%.....	62
Figura 4.6 – Imagens de MET. Nanoprecipitação por atomização de solução de PCL e PMMA a 1% em: (a) e (b) acetona a 0,5 bar e 40°C; (c) e (d) álcool n-propanol+H <sub>2</sub> O a 0,5 bar e 30°C; (e) aspecto encontrado na maior parte das micrografias das partículas de PCL. ....	64
Figura 4.7 – Imagens de MEV. Nanoprecipitação de (a) PCL e (b) PMMA a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de acetato de etila+álcool etílico a 0,25 bar e 40°C.....	65
Figura 4.8 – Distribuições de tamanho de partículas para amostras de PCL a 1% em acetona com nanoprecipitação por atomização realizada a 0,25 e 0,5 bar e a 40°C.....	66
Figura 4.9 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PMMA a 0,5% obtidas na nanoprecipitação por atomização de álcool isopropílico/água a 2 e 3 bar a 10°C.....	67
Figura 4.10 – Imagens de MET. Nanoprecipitação de PMMA a 0,5% em álcool isopropílico+água obtidas na atomização a: (a) a (c) 2 e (d) a (f) 3 bar a 10°C. ....	67
Figura 4.11 – Imagens de MET. Nanoprecipitação de PCL a 1% obtidas na atomização de acetona a 0,5 bar e 40°C. ....	68
Figura 4.12 – Imagens de MEV. Nanoprecipitação de PCL a 1% obtidas na atomização de acetona a 0,25 bar e 40°C. ....	68
Figura 4.13 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PCL a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,5 bar e 40°C. ....	70
Figura 4.14 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PCL a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização com mistura de solventes a 0,25 bar e 40°C. ....	70
Figura 4.15 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PMMA a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,5 bar e 40°C. Imagens de MET. Nanoprecipitação de PMMA obtida na atomização de Isopropanol+H <sub>2</sub> O.....	71
Figura 4.16 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PCL a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,25 bar e 40°C. ....	72
Figura 4.17 – DTP e imagens de MET das partículas de (a e b) PMMA e (c e d) PCL contendo óleo de algodão. ....	74

Figura 4.18 – Espectros de FTIR característicos de PMMA/Óleo, Óleo de algodão e PMMA.	75
Figura 4.19 – Espectros de FTIR característicos de PCL/Óleo, Óleo de algodão e PCL.....	75
Figura 4.20 – (a) DTP do aluminato de ferro; (b) imagem de MEV-FEG com (c) EDS e (d) DRX das partículas de aluminato de ferro.....	77
Figura 4.21 – (a) DTP e (b) imagens MEV-FEG com (c e d) mapeamento e picos espectrais obtidas por EDS das partículas de aluminato de ferro encapsulado em PCL.....	78
Figura 4. 22 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PCL contendo aluminato e o mesmo puro. ....	79
Figura 4.23 – (a) DTP e (b) imagens MEV-FEG com (c e d) mapeamento e picos espectrais obtidos por EDS das partículas de aluminato encapsulada em PMMA. ....	80
Figura 4.24 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PMMA contendo aluminato e o mesmo puro. ....	81
Figura 4.25 – DTP e imagens de MET das partículas de (a e b) PMMA e (c e d) PCL contendo óleo de algodão e aluminato de ferro. ....	83
Figura 4. 26 – Espectros de FTIR característicos de PMMA/Espinélio/Óleo, Óleo de algodão e PMMA .....	84
Figura 4.27 – Espectros de FTIR característicos de PCL/Espinélio/Óleo, Óleo de algodão e PCL.....	85
Figura 4.28 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PMMA contendo aluminato e óleo de algodão e o aluminato puro. ....	86
Figura 4.29 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PCL contendo aluminato e óleo de algodão e o aluminato puro. ....	86

# LISTA DE TABELA

Tabela 3.1 – Condições dos experimentos de nanoprecipitação por atomização de solução polimérica. ....	52
Tabela 3.2 – Componentes da formulação para encapsulamento utilizando o sistema de nanoprecipitação por atomização de solução polimérica. ....	53

# LISTA DE SIGLAS

AGC – Antisolvente Gás Comprimido

ASS – Antisolvente Supercrítico

Co – Cobalto

CO<sub>2</sub> – Gás carbônico

DEMat – Departamento de Engenharia de Materiais

DLS – Dynamic Light Scattering

DMA – Dimetilacetamida

DMF – Dimetilformamida

DRX – Difração de Raio – X

DTP – Distribuição de Tamanho de Partícula

EDS – Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X

((Fe<sub>0,8</sub> Al<sub>0,2</sub>)(Al<sub>1,8</sub>Fe<sub>0,2</sub>)O<sub>4</sub>)) – aluminato de ferro

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> – Óxido de Ferro III

FeO – Óxido de ferro

FSC – Fluido Super Crítico

FTIR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy

H<sub>2</sub>O – água

IPD – Índice de polidispersividade

LabSMaC – Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos

LEAFT – Laboratório de Energia Alternativa e Fenômenos de Transporte

MET – Microscopia Eletrônica de Transmissão

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

MEV-FEG – Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução

N<sub>2</sub> – Nitrogênio

Ni – Níquel

O/A – Óleo/Água

PCL – Policaprolactona

PLA – Políácido láctico

PLGA – Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)

PMMA – Poli (metacrilato de metila)

PPGEQ – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química

PS – Poliestireno

PVA – Polivinil Álcool

PVB – Polivinil butiral

PVC – Policloreto de vinila

RESOLV – Rápida Expansão de uma Solução Supercrítica em Solvente Líquido

RESS- Rápida Expansão de uma Solução Supercrítica

si-ATRP – Polimerização radicalar de transferência de átomo de superfície iniciada

THF – Tetraidrofurano

TMP – Tamanho médio de partícula

TPFS – Tripolifosfato de sódio

UEM – Universidade Estadual de Maringá

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

UNIT – Universidade Tiradentes

$\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – Hematita

---

# Capítulo 1

## Introdução

---



# 1. Introdução

Nas últimas décadas, a produção de partículas poliméricas em escala submicrométrica vem se mostrando um campo de grande interesse científico, tendo em vista que as suas propriedades específicas são determinantes nos diversos domínios de atuação. Uma maior ênfase de aplicação tem sido dada na área médica e farmacêutica, através de partículas carreadoras de substâncias terapêuticas com capacidade de liberação controlada.

Diferentes técnicas tem sido usadas para a obtenção de partículas poliméricas submicrométricas. A escolha da técnica é fundamental para gerar partículas com características desejadas, levando-se em consideração os aspectos de composição, tamanho, morfologia, estabilidade, biocompatibilidade, entre outros. Dentre as técnicas utilizadas, é possível destacar a polimerização em sistemas emulsionados e a precipitação de partículas a partir de solução polimérica.

Na técnica de polimerização em sistemas emulsionados, a produção das partículas ocorre diretamente pela reação dos monômeros em sistemas contendo substâncias químicas adicionais, tais como: iniciadores, emulsificantes e estabilizantes. Assim, esta técnica pode gerar partículas com impurezas residuais, sendo inadequada em certas aplicações. Além disso, para realizar a polimerização, o monômero deve ser disperso na forma de gotas, onde cada gota funcionará como um micro reator, produzindo uma partícula. Desta forma, a redução ou quebra das gotas de monômero é fundamental para definir o tamanho das partículas geradas.

Em geral, para alcançar partículas submicrométricas, são utilizados sistemas de agitação com alto cisalhamento e sistemas de ultrassom. No primeiro, as gotas de monômero são quebradas pela ação da agitação mecânica em alta rotação, o que promove elevada tensão cisalhante. No segundo, a quebra das gotas se dá pela intensa variação de pressão decorrente da cavitação acústica provocada pelas ondas sonoras, cujas frequências estão na região do ultrassom. Embora estes métodos de quebra de gota sejam os mais utilizados nos estudos de polimerização em sistemas emulsionados, vale destacar que os mesmos, além de demandarem operacionalmente um consumo significativo de energia, também apresentam limitações para uso em maior escala de produção. Com base nisso, formas alternativas para quebra de gotas de monômeros tem sido propostas com o objetivo de produzir nanopartículas poliméricas pela técnica de polimerização. Uma das propostas consiste na atomização do monômero como um jato de gotículas (*spray*), sendo estas adicionadas ao sistema de polimerização (FERNANDES *et al.*, 2014). A principal vantagem apontada neste sistema é o fato da atomização do

monômero usar equipamentos simples e de baixo custo, bem como ser facilmente adaptada para equipamentos em escala industrial.

Ao contrário da técnica de polimerização em sistemas emulsionados, na técnica de precipitação de partículas a partir de solução polimérica não há reação química e nem é necessário o uso de diversos agentes químicos. Tal técnica ocorre basicamente em duas etapas: a primeira, que consiste na elaboração de uma solução polimérica com concentração definida de um polímero pré-formado; e a segunda, que consiste na aplicação de uma condição de supersaturação com a finalidade de promover um processo de precipitação, como: evaporação de solvente, deslocamento de solvente, adição de sal (*salting out*), resfriamento controlado, expansão por tecnologia supercrítica, bem como combinações destes.

Dentre estes processos de precipitação, a técnica de deslocamento de solvente, também conhecida por nanoprecipitação, é amplamente utilizada e permite a formação das partículas de polímero por simples difusão entre solventes parcialmente miscíveis. Basicamente, esta técnica consiste em adicionar a solução polimérica previamente preparada a um meio antisolvente (normalmente água destilada ou deionizada). Após agitação, as partículas são formadas por precipitação quase que instantaneamente. O solvente remanescente da dispersão pode ser evaporado e as partículas podem ser filtradas ou liofilizadas, dependendo do polímero e do solvente utilizados. Tal técnica permite alterar as propriedades das partículas obtidas, como morfologia e tamanho. Para isto, fatores como natureza do solvente, concentração do polímero na solução polimérica, agitação e temperatura da fase antisolvente são levados em consideração.

Em comparação com as técnicas de polimerização, o processo de precipitação para formação de nanopartículas poliméricas (cápsulas ou esferas) apresenta diversas vantagens, que incluem: a simplicidade de execução, a utilização de poucos reagentes, a facilidade de controle do tamanho das partículas, baixa contaminação da suspensão resultante e maior rendimento das formulações. Outra vantagem do processo de precipitação é a sua potencial capacidade de incorporação de princípios ativos, principalmente lipofílicos, produzindo partículas carreadoras.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo principal propor um sistema alternativo de formação de nanopartículas poliméricas com base na técnica de precipitação de partículas a partir de solução polimérica. A idéia consiste no uso de um atomizador como

dispositivo para a quebra das gotas da solução polimérica na forma de um *spray*, sendo as gotículas formadas nesta etapa direcionadas para o meio antisolvente, onde o processo de nanoprecipitação ocorre e é intensificado pela própria dimensão das gotículas.

Vale destacar que este sistema alternativo tem caráter inovador por, no mínimo, dois aspectos que torna o estudo promissor na produção de partículas nanométricas. A primeira, é na forma de adição da solução polimérica ao meio antisolvente (sistema de atomização). Basicamente, existem três formas de adição de solução polimérica que se resumem na adição completa, gotejamento e taxa controlada de acréscimo desta solução. Já a segunda, é o não uso de sistemas de agitação e de ultrassom para promover a diminuição de tensão cisalhante do meio antisolvente que facilita a difusão entre solventes envolvidos na precipitação. Para tanto, é utilizado um sistema de bombeamento que recircula o meio na câmara de precipitação durante todo o processo de obtenção das partículas. Além de homogeneizar a dispersão, este sistema faz que esta mesma dispersão retorne a câmara em forma de *sprinkler* lavando o *spray* formado na atomização. Por fim, a possibilidade de não utilização de tensoativos nas formulações pode ser avaliada.

Neste estudo, foram preparadas partículas poliméricas de poli (metacrilato de metila) (PMMA) e policaprolactona (PCL) a partir do sistema proposto. Diferentes condições de temperatura da fase antisolvente, da pressão de atomização, da natureza do solvente orgânico utilizado e do tipo de polímero foram examinadas, bem como a possibilidade de formação de cápsulas, esferas e fibras com dimensões variadas dentro da região submicrométrica.

O presente documento de tese de doutorado está assim organizado: no Capítulo 2, é apresentada uma revisão bibliográfica sobre os principais assuntos relativos à solubilidade de materiais poliméricos e às técnicas de produção de partículas poliméricas submicrométricas; no Capítulo 3, é feito um descritivo de aparatos e materiais experimentais dos procedimentos empregados para a precipitação polimérica e dos procedimentos analíticos empregados para a caracterização das partículas; no Capítulo 4, é feita a apresentação e discussão dos resultados obtidos ao longo das diferentes etapas de execução do presente trabalho de tese; por ultimo, no Capítulo 5, são relatadas as conclusões sobre o estudo, bem como pontos que sugerem atividades de continuidade em trabalhos futuros relacionados ao tema.

Por fim, é importante reportar que este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Energia Alternativa e Fenômenos de Transporte (LEAFT) em conjunto com o Laboratório de Tecnologia Supercrítica e Biodiesel do Departamento de Engenharia Química da UFRN. As

análises para caracterização das partículas obtidas foram realizadas nos laboratórios do Departamento de Engenharia de Materiais (DEMat) e do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ), ambos pertencentes a UFRN, bem como no laboratório do Grupo de Materiais Poliméricos e Compósitos, da Universidade Estadual de Maringá/PR (UEM) e no laboratório do Núcleo de Estudos de Sitemas Coloidais (NUESC) da Universidade Tiradentes/SE (UNIT), ambos parceiros do Projeto NANOBIOTEC 712/09 financiado pela CAPES.

---

## Capítulo 2

### Revisão Bibliográfica

---

## 2. Revisão Bibliográfica

Neste capítulo serão abordados os princípios básicos referentes à solubilidade dos polímeros em um devido solvente e/ou *tiner*, assim como a apresentação de técnicas de obtenção de partículas poliméricas pré-formadas de diâmetro específico (na faixa de sub a micrométrica) e os principais fatores que exercem influência na formação destas partículas. Por fim, será apresentado um tópico relevante sobre a produção de partículas poliméricas carreadoras, objeto também de estudo desta tese.

### 2.1 – A solubilidade de materiais poliméricos

A solubilidade, em linhas gerais, consiste na propriedade de certas substâncias serem dissolvidas quando combinadas com outras, formando uma solução. Quanto maior a solubilidade, maior é o grau que uma substância se dissolve em outra. A condição de solubilidade ou saturação pode ser experimentalmente determinada aquecendo-se uma suspensão e observando a temperatura em que os sólidos são completamente dissolvidos (SARODE *et al.*, 2014).

A solubilidade de materiais poliméricos é completamente diferente da observada para os “não polímeros”, pois estes se dissolvem instantaneamente, e a dissolução é geralmente controlada pela resistência à transferência de massa através da camada de líquido adjacente à interface sólido-líquido. No caso de materiais poliméricos, além da dissolução não ser instantânea, envolve dois processos de transporte: a difusão do solvente para o interior do polímero e o “desembaraçamento” das cadeias poliméricas (MILLER-CHOU; KOENIG, 2003).

Além disso, de acordo com Miller-Chou e Koenig (2003) a solubilidade é amplamente dependente da similaridade estrutural entre o material e o solvente. Outros fatores que afetam a solubilização de um material polimérico são: estrutura, composição e conformação do polímero, peso molecular e polidispersidade e os diferentes solventes.

#### 2.1.1 – Forças moleculares dos polímeros

Para ocorrer solubilidade de um polímero, tal como o PMMA, as forças intermoleculares devem ser vencidas, já que tais forças provocam um grande número de

enovelamento entre as longas cadeias poliméricas. Para tal, a separação das cadeias poliméricas pode ser feita de uma maneira prática utilizando-se um solvente adequado (CANEVAROLO JR, 2010).

As cadeias poliméricas, por serem macromoléculas formadas de unidades de repetição (meros) contendo geralmente segmentos de cadeia, atraem-se por forças secundárias fracas chamadas de forças intermoleculares. Tais forças aumentam com a presença de grupos polares e diminuem com o aumento da distância entre as moléculas, sendo menos intensas que as forças primárias chamadas de forças intramoleculares (CANEVAROLO JR, 2010). As forças intermoleculares podem ser classificadas em dois tipos principais: forças de Van der Waals (interação dipolo-dipolo e interação dipolo-dipolo induzido) e ligação de hidrogênio.

O tipo de interação mais comum nos polímeros, em geral, é a interação dipolo-dipolo. Esta ocorre, de acordo com Canevarolo Jr. (2010), em polímeros que apresentam moléculas polares em suas cadeias, como o grupo carbonila observado no PMMA. Outro tipo de força secundária envolvendo longas distâncias e baixa energia, também observada neste mesmo grupo, é a ligação de hidrogênio proveniente das ligações entre o oxigênio da carbonila e o hidrogênio dos grupos laterais ( $-\text{CH}_3$ ). Na Figura 2.1 tem-se uma representação esquemática das forças intermoleculares que ocorrem entre cadeias de PMMA.

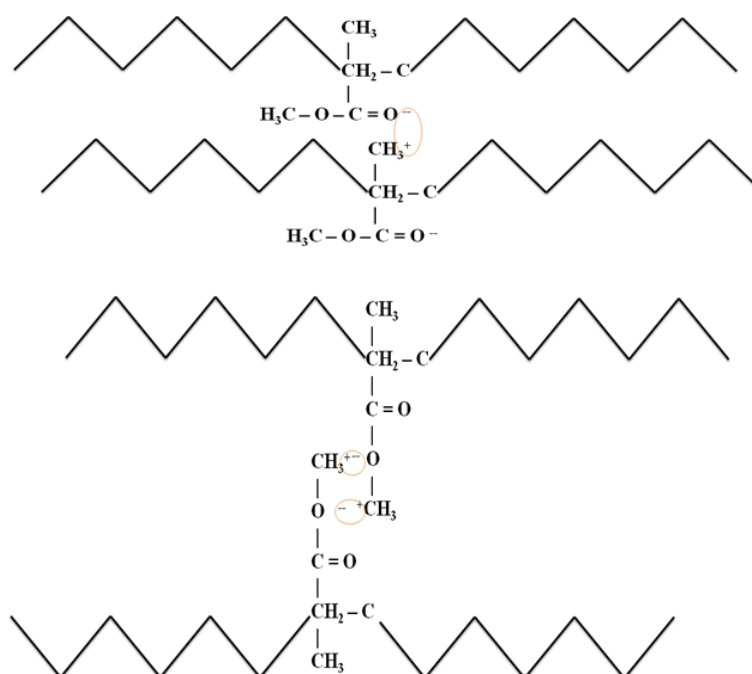


Figura 2.1 – Representação de pontes de hidrogênio e forças de Van der Waals entre cadeias de PMMA. Fonte: Propria (2018).

São estas forças intermoleculares que são decisivamente responsáveis pela maioria das propriedades físicas dos polímeros, tais como: temperatura de transição vítrea, temperatura de fusão, solubilidade, cristalinidade, difusão, permeabilidade a gases e vapores, deformação mecânica e característica de escoamento (CANEVAROLO JR, 2010). Quanto mais fortes forem estas forças, maior a atração entre as cadeias e, portanto, mais difícil todo e qualquer evento que envolva a separação ou fluxo de uma cadeia sobre a outra. Já as forças intramoleculares são responsáveis por determinar o arranjo molecular das unidades de repetição das cadeias, estrutura química e o tipo de cadeia polimérica, bem como sua estabilidade térmica, química, fotoquímica, etc.

### 2.1.2 – Comportamento do polímero em solução

Em geral, todas as cadeias poliméricas em solução, apresentam a conformação em novelo, que é a mais estável (CANEVAROLOJR, 2010). Tal conformação é completamente aleatória, de modo que a cadeia detém mobilidade para enrolar-se na forma de um novelo por razões termodinâmicas, não tendo qualquer periodicidade definida. Na Figura 2.2 mostra-se uma ilustração de como a cadeia polimérica tende a apresentar a conformação mencionada.



Figura 2.2 – Conformação aleatória ou novelo de uma cadeia polimérica amorfa (CANEVAROLO JR, 2010).

De acordo com Canevarolo Jr. (2010), a estabilidade da conformação deve-se à distância entre as duas extremidades de uma cadeia polimérica. Quanto mais afastadas estão as extremidades, maior a energia da conformação. Portanto, para a cadeia ficar em um estado de baixa energia, a mesma deve adquirir uma conformação aleatória ou em novelo, como apresentado na Figura 2.2. É possível destacar a influência da variação da temperatura e o poder do solvente no distanciamento destas extremidades provocado pela variação do volume hidrodinâmico da cadeia polimérica. Na presença de um bom solvente ou em altas temperaturas, o volume hidrodinâmico da cadeia tende a aumentar, da mesma forma que na presença de um solvente pobre ou em baixas temperaturas, o volume ocupado pela molécula em solução tende a diminuir (Figura 2.3).



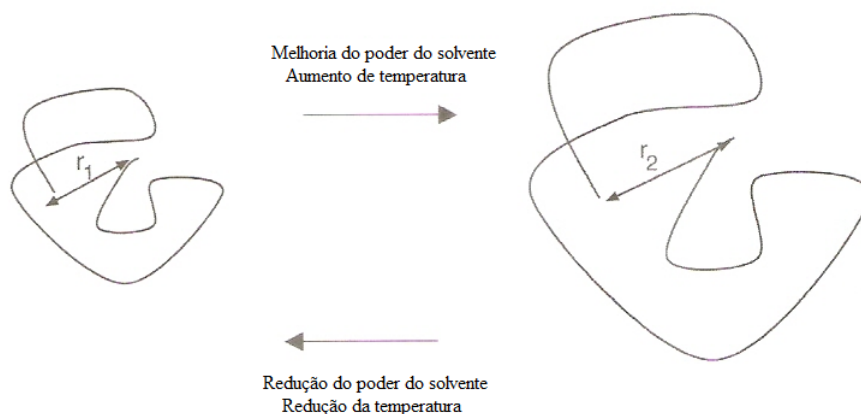


Figura 2.3 – Representação esquemática do volume ocupado por uma cadeia polimérica em solução quando sujeita a uma variação na temperatura ou no poder do solvente (CANEVAROLO JR, 2010).

A conformação polimérica permite evidenciar a capacidade de um solvente ou mistura de solventes no que se refere à solubilização e, posteriormente, no processo de cristalização, comprovando a maneira de como uma cadeia polimérica pode se empacotar e formar a partícula sólida. Este processo é dependente tanto da temperatura quanto da concentração do polímero no meio solvente.

De acordo com Koenig e Miller-Chou (2003), durante o processo de solubilização de um polímero em um solvente puro formam-se 4 camadas distintas: camada de infiltração, camada de *swelling* (inchaço), camada de gel e a camada de líquido. A camada de infiltração é a camada adjacente ao polímero puro; é a partir desta camada que as moléculas de solvente se difundem para outras partes do sólido. A segunda camada, ou seja, camada de *swelling* é a zona de transição entre a parte sólida e líquida do sistema. Seguidamente tem-se a camada de gel que é um material gelatinoso semelhante a goma, e por fim tem-se a camada de líquido que é a camada mais externa, que está em contato direto com o solvente puro e é daí que o material polimérico passa para a solução.

A solubilização de um polímero é um processo físico reversível e que não altera a estrutura da cadeia polimérica (CANEVAROLO JR, 2010). Com isto, ela se diferencia do ataque químico, que é um processo químico irreversível, levando à degradação da cadeia. A solubilização é um processo lento que acontece em dois estágios, conforme representado na Figura 2.4.

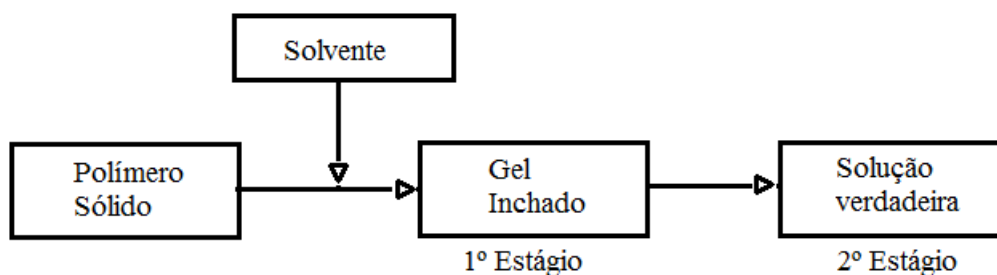


Figura 2.4 – Solubilização de um polímero mostrando seus dois estágios. Fonte: Própria (2018).

Portanto, no primeiro estágio o polímero em contato com os solventes tende a intumescer devido à difusão das moléculas do solvente para dentro da massa polimérica, formando um gel inchado. Este estágio só não acontecerá se as estruturas químicas do polímero e do solvente forem diferentes ou se existirem interações polímero-polímero muito mais intensas que as interações polímero-solvente. No segundo estágio, a entrada de mais solvente leva à desintegração do gel inchado, com a consequente formação de uma solução. Este estágio poderá ser prejudicado se estiverem presentes na massa polimérica: cristalinidade, pontes de hidrogênio, ligações cruzadas (em baixas concentrações) e se as interações polímero-polímero forem maiores que as interações polímero-solvente (CANEVAROLO JR, 2010).

Precisamente, podem ser formadas quatro camadas superficial durante o contato de um polímero com um solvente, termodinamicamente, compatível que incluem a camada de infiltração, camada de polímero inchado, camada gel e a camada líquida. Inicialmente, o solvente irá se infiltrar através do polímero, preenchendo inicialmente os espaços vazios, acarretando em um inchamento do sistema polímero-solvente. Nas camadas iniciais, o polímero apresenta um aspecto vítreo, enquanto que ao passar para a fase gelificada, seguida da líquida, o polímero possui propriedades elásticas (MILLER-CHOU; KOENIG, 2003). A Figura 2.5 esquematiza as camadas formadas no processo de solubilização. Quando todas as camadas mencionadas são formadas durante a dissolução, esta se denomina dissolução normal.

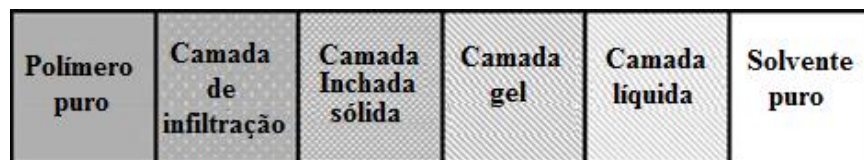


Figura 2.5 – Camadas formadas ao longo da dissolução polimérica (Modificado: MILLER-CHOU; KOENIG, 2003).

### 2.1.3 – Parâmetros de solubilidade

Os parâmetros de solubilidade são empregados como ferramentas de previsão da compatibilidade entre polímeros e solventes, ou seja, através destes parâmetros é possível indicar quais solventes possuem potencial para solubilizar certo polímero. Dessa forma, polímeros dissolvem em solventes cujos parâmetros de solubilidade não difiram mais que 1,7. (MILLER-CHOU; KOENIG, 2003).

A solubilização de um polímero em um solvente segue a energia livre de mistura, dada pela equação  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , onde a variação da Energia Livre de Gibbs ( $\Delta G$ ) deve ser negativa, e a variação de entalpia ( $\Delta H$ ) seja menor possível para que a dissolução ocorra (CANEVAROLO JR, 2010).

#### 2.1.3.1 – Parâmetros de solubilidade de Hildebrand

Foi definida em 1916, pelo químico estadunidense Joel Henry Hildebrand, a variação de entalpia como  $\Delta H = \phi_1\phi_2(\delta_1 - \delta_2)^2$ , onde  $\delta$  é o parâmetro de solubilidade em  $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ ,  $\phi$  corresponde a fração volumétrica, e os índices 1 e 2 indicam, respectivamente, polímero e solvente. Por sua vez, o parâmetro de solubilidade de Hildebrand é definido como a raiz quadrada da densidade da energia coesiva em  $\text{cal}/\text{cm}^3$ ,  $\delta = (E/V)^{1/2}$ , sendo E a energia coesiva e V o volume do componente da mistura (CANEVAROLO JR, 2010).

De acordo com a equação da entalpia proposta por Hildebrand, para que a variação de entalpia  $\Delta H$  seja pequena, a diferença entre os parâmetros de solubilidade do polímero e do solvente, deve ser em módulo, a menor possível, significando semelhança química e estrutural entre ambos, possibilitando, dessa forma, a solubilização (CANEVAROLO JR, 2010).

#### 2.1.3.2 – Parâmetros de solubilidade de Hansen

Propostos pelo americano Charles Medon Hansen em 1967, os parâmetros de solubilidade de Hansen foram uma alternativa aqueles previstos por Hildebrand, uma vez que

estes não levavam em consideração quaisquer tipos de interação molecular, cristalinidade e ligações cruzadas em suas determinações (MILLER-CHOU; KOENING, 2003).

Em sua tese de doutorado, Hansen incluiu interações moleculares de três tipos em seus parâmetros de solubilidade, relacionando-os a três forças de ligação: forças de dispersão ( $\delta_d$ ), forças de pontes de hidrogênio ( $\delta_h$ ) e forças dipolo-dipolo ( $\delta_p$ ) (BERNARDO; VESELY, 2007). As forças dispersivas, também chamadas de não-polares, são criadas devido ao campo eletromagnético formado pelos elétrons que se movimentam ao redor do núcleo dos átomos, atraindo-os entre si, enquanto que as demais forças estão relacionadas às ligações. Nas forças do tipo dipolo-dipolo, muito comuns nos polímeros em geral, as interações ocorrem mediante a polarização das ligações, e nas ligações de ponte de hidrogênio, tais polarizações são formadas especificamente por ligações entre hidrogênio e átomos altamente eletronegativos, como flúor, oxigênio e nitrogênio (CANEVAROLO JR, 2010).

Pela proposição de Hansen, existem três componentes da energia coesiva, correspondentes a cada uma das interações mencionadas e, portanto, a energia coesiva total engloba as três energias individuais, sendo dada por  $E = E_d + E_p + E_h$ . Através de relações chega-se a equação  $\delta = \delta_d^2 + \delta_h^2 + \delta_p^2$ , onde cada termo representa um vetor ortogonal, no qual seu somatório é dado pelo cálculo da diagonal do paralelepípedo, como ilustrado na Figura 2.6 (CANEVAROLO JR, 2010).

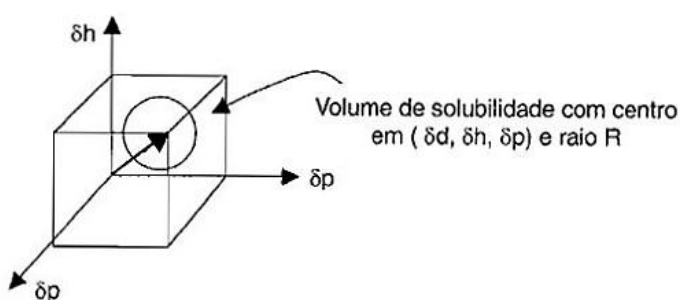


Figura 2.6 – Representação dos parâmetros de Hansen na forma de vetores ortogonais (CANEVAROLO JR, 2010).

Esta representação dos parâmetros de Hansen é uma técnica 3D utilizada na suposição de parâmetros de solubilidade, desenvolvida por ele próprio. Nesta técnica, os parâmetros  $\delta_d$ ,  $\delta_h$  e  $\delta_p$  do polímero no qual a solubilidade deseja-se prever.

Conforme a Figura 2.7, o raio R é definido como raio de interação do polímero e delimita a fronteira no qual um solvente é considerado um bom solvente, em outras palavras,

um dado solvente necessita que a distância de seu parâmetro de solubilidade  $R_A$ , seja menor que o raio  $R$  do polímero. O valor de  $R_A$  é dado pela fórmula  $R_A^2 = 4(\delta_{d,2} - \delta_{d,1}) + (\delta_{p,2} - \delta_{p,1}) + (\delta_{h,2} - \delta_{h,1})$ , onde  $\delta_{d,2}$ ,  $\delta_{p,2}$  e  $\delta_{h,2}$  correspondem aos parâmetros de solubilidade do polímero,  $\delta_{d,1}$ ,  $\delta_{p,1}$  e  $\delta_{h,1}$  aos parâmetros do solvente, e o fator 4 é adotado por representar corretamente dados experimentais (MILLER-CHOU; KOENING, 2003).

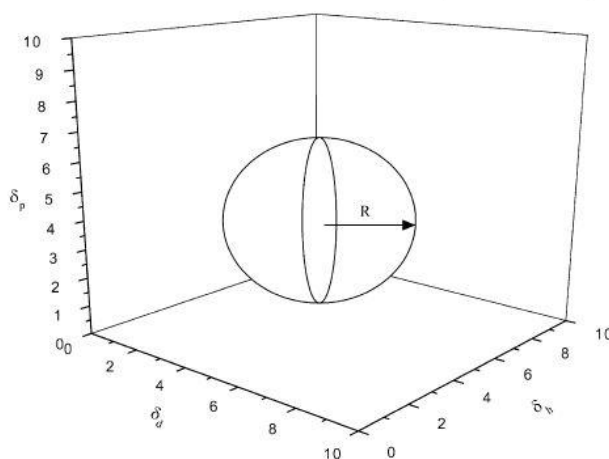


Figura 2.7 – Representação 3D dos parâmetros de solubilidade de Hansen (MILLER-CHOU; KOENING, 2003).

O gráfico de Hansen também pode ser representado bidimensionalmente (Figura 2.8) onde a esfera é transformada em círculo, e apenas dois dos três parâmetros são plotados, geralmente na forma  $\delta_p$  vs  $\delta_h$  (CANEVAROLOJR, 2010).

É importante salientar que este método de determinação dos parâmetros de solubilidade, não é completamente eficaz, uma vez que os solventes podem possuir maiores e menores moléculas, não apresentando uniformidade na solubilização. Por este motivo, é possível que um determinado solvente esteja fora do raio de interação de um polímero, mas que mesmo assim seja capaz de solubilizá-lo (BERNARDO; VESELY, 2007; MILLER-CHOU; KOENIG, 2003).

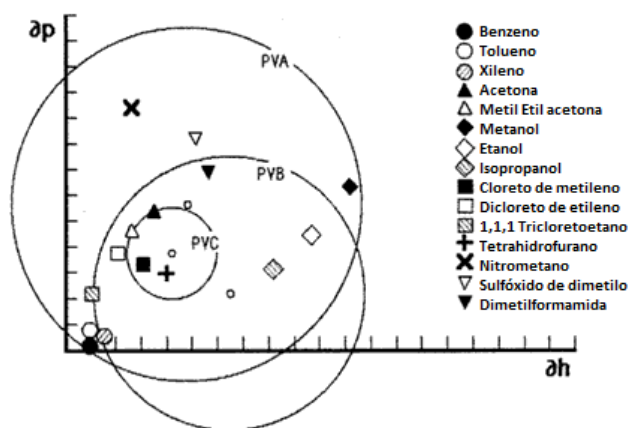


Figura 2.8 – Representação 2D dos parâmetros de solubilidade de Hansen (MILLER-CHOU; KOENING, 2003)

### 2.3 – Principais métodos de preparação de nanopartículas poliméricas pré-formadas

A preparação de nanopartículas poliméricas podem ser dividida em dois principais métodos. O primeiro método baseia-se em um procedimento de duas etapas que envolvem a preparação de um sistema emulsionado na primeira etapa, onde o polímero é previamente solubilizado, e as partículas são formadas na segunda etapa do processo por polimerização (ANTONIETTI; LANDFESTER, 2002; CHATTERJEE; MISHRA, 2013; CUNNINGHAM, 2008; FERNANDES *et al.*, 2014) ou precipitação (Evaporação de solvente, Difusão de solvente, Salting-out).

O segundo método consiste em uma única etapa, uma vez que o sistema emulsionado não é necessário para obtenção das partículas. Dentre estas técnicas pode-se citar: nanoprecipitação ou deslocamento de solvente, diálise, spray-drying, Fluido supercrítico (RESS, RESSOLV e ASS), fluído anti-solvente gasoso.

Em comparação com a polimerização, as técnicas de preparação de partículas utilizando polímeros pré-formados apresentam algumas vantagens. Além da simplicidade de execução, a principal vantagem destas técnicas consiste na não utilização de diversos reagentes, como é o caso das polimerizações, já que apenas o polímero é solubilizado em solvente adequado e, após a formação das partículas, as mesmas são separadas e lavadas durante filtração. Entre outros pontos relevantes atribuídos às técnicas utilizando polímeros pré-formados estão: maior controle do tamanho da partícula através das condições de operação, maior rendimento de partículas formadas, fácil execução e barata produção (KIM, 2005; RAO; GECKELER, 2011; SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012a).

### **2.3.1 – Métodos baseados na conversão de uma emulsão em dispersão de nanopartículas**

#### **2.3.1.1 – Emulsificação/evaporação de solvente**

A evaporação de solvente foi o primeiro método desenvolvido para obtenção de partículas de um polímero (NAGAVARMA *et al.*, 2012). Hoje em dia, esta técnica é amplamente empregada na preparação de nanopartículas a partir de uma dispersão de polímeros pré-formados (RAO; GECKELER, 2011). Neste método, as soluções poliméricas são preparadas em solventes voláteis, como, por exemplo, o acetato de etila (NAGAVARMA *et al.*, 2012).

Inicialmente, a técnica envolve a preparação de uma emulsão do tipo O/A (Figura 2.9). Sendo assim, é preparada uma fase orgânica constituída por um solvente orgânico apolar em que o polímero é dissolvido, e uma fase aquosa que contém um tensoativo do tipo O/A. Após esta etapa, ambas as fases são submetidas à emulsificação, seguida de uma exposição a fontes de energias elevadas, como, por exemplo, agitação mecânica ou os ultrassons ou a homogeneização à alta pressão (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b). Vale salientar que a agitação é a etapa determinante para a preparação das nanopartículas do polímero e deve ser realizada antes da etapa da evaporação do solvente orgânico (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b).

Por fim, a evaporação deste solvente orgânico proporciona uma supersaturação e, posteriormente, a precipitação do material sob a forma de uma suspensão coloidal na fase aquosa (RAO; GECKELER, 2011). Depois disso, as nanopartículas formadas podem ser recolhidas por ultracentrifugação ou ultrafiltração e lavadas com água destilada para remover o tensoativo e, por fim liofilizadas (RAO; GECKELER, 2011).

Esta técnica é particularmente adequada para a incorporação de proteínas, óleos e corantes (IWATA; MCGINITY, 1992; CHOIGNOT *et al.*, 2006; ROBERTS; ZHANG, 2013; ZHAO *et al.*, 2014). Neste caso, como a fase aquosa interna tende a coalescer durante a agitação, a adição de um tensoativo na fase orgânica é necessária para aumentar a estabilidade da emulsão primária A/O e, em consequência, da emulsão múltipla A/O/A (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b).

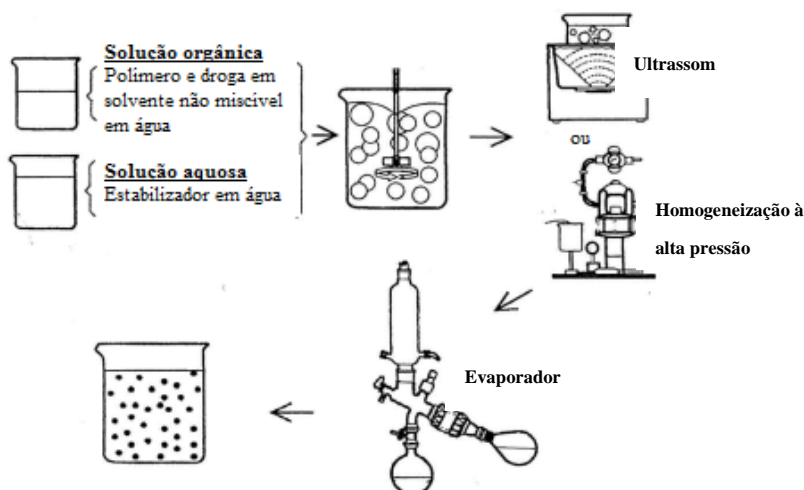


Figura 2.9 – Esquema da Emulsificação/evaporação de solvente utilizada na formação das partículas (QUINTANAR-GUERRERO et al., 1998).

Embora este método possa ser considerado simples, Rao e Geckeler (2011) e Souto, Severino e Santana (2012) relatam que ele é um processo demorado e as diferentes formas de obtenção de nanogotas antes do processo de evaporação, assim como as condições de preparação (tipo de solventes e concentração de solução) podem afetar o tamanho e a morfologia das partículas. A natureza e a concentração do tensoativo utilizado, bem como, o modo e a duração da agitação da emulsão também são parâmetros importantes.

### 2.3.1.2 – *Salting – out*

Diferentemente do método emulsificação/evaporação de solvente, o *salting – out* não requer o uso de solventes que são prejudiciais para o meio ambiente (RAO; GECKELER, 2011). O método baseia-se na separação de um solvente solúvel em água, como, por exemplo, a acetona (ou seja, polar), de uma solução aquosa, através do efeito de *salting-out*, que resulta na formação de nanopartículas (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012).

Em geral, o processo consiste na formação de uma emulsão de solução polimérica a partir da mistura de um solvente contendo o polímero (geralmente PLA e PLGA) em um gel aquoso, sem o emprego de substâncias que proporcionam elevadas forças cisalhantes, mas usando sais ou sacarose que geram forte efeito na fase aquosa (NAGAVARMA et al., 2012). Dentre os eletrólitos normalmente utilizados estão o cloreto de magnésio (ALLEMANN; GURNY; DOELKER, 1992) (KONAN; GURNY; ALLEMANN, 2002) (NGUYEN et al., 2003), cloreto de cálcio (IBRAHIM et al., 1992) e acetato de magnésio (ALLEMANN et al., 1993) (GALINDO-RODRIGUEZ et al., 2004). Salientando que para estas formulações faz-se



uso de estabilizadores, como, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxycelulose e polivinilalcol (PVA) na solução aquosa saturada (NAGAVARMA *et al.*, 2012).

Conforme a Figura 2.10, após a etapa de preparação da emulsão O/A, a emulsão é submetida a agitação intensa, sem aumento de temperatura do sistema, e, em seguida, é diluída a um volume adequado de água deionizada ou de uma solução aquosa, de modo a permitir a difusão do solvente orgânico para a fase externa proporcionando, desta forma, a precipitação do polímero e a consequente formação das nanopartículas. A separação das nanopartículas, bem como o excesso de eletrólito e do tensoativo, é realizada por ultracentrifugação ou ultrafiltração, obtendo-se, no final, uma dispersão de nanopartículas de polímero na fase aquosa (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b).

As características das nanopartículas obtidas por *salting-out* são afetadas por um conjunto de parâmetros tecnológicos, que incluem a natureza do solvente orgânico (como: acetona, acetato de etila, tetrahidrofurano), a natureza do agente de *salting-out*, que é o mais importante, e a concentração do tensoativo, que é limitada a solubilidade na fase aquosa (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b). Vale ressaltar que a preparação de nanopartículas por este método origina maiores eficiências de encapsulação para princípios ativos lipofílicos, devido à natureza orgânica da fase interna da emulsão (NGUYEN *et al.*, 2003)(SONG *et al.*, 2008)(WHEATLEY; LEWANDOWSKI, 2010)

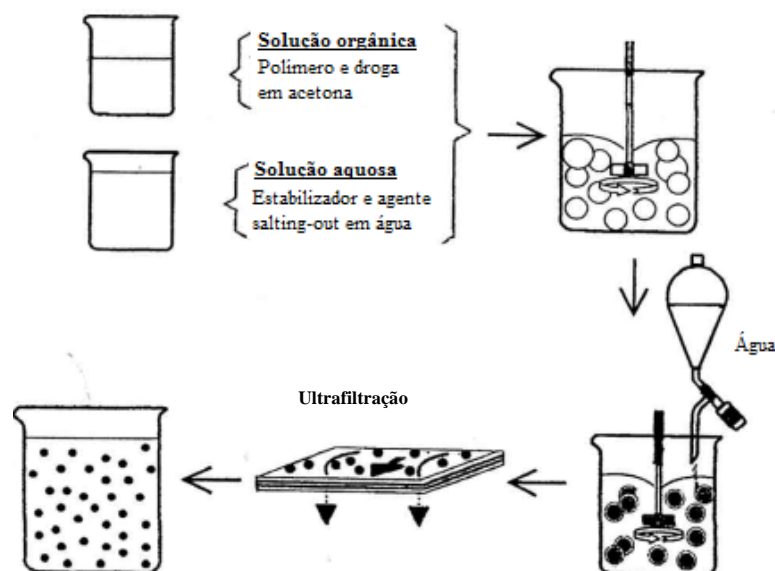


Figura 2.10 – Esquema da técnica *salting-out* utilizada na formação das partículas (QUINTANAR-GUERRERO *et al.*, 1998).

### 2.4.1.3 – Emulsificação espontânea ou difusão de solvente

Considerado como uma modificação do método *salting – out* por não fazer uso de sais ou eletrólitos (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012). O método de difusão de solvente também pode ser chamado de método deslocamento de solvente devido a particularidade de utilizar solventes parcialmente miscíveis em água em suas formulações (ALLOUCHE, 2013).

Diferentemente dos demais métodos de preparação de partículas submicrométricas, o método por difusão de solvente requer o uso de três fases: orgânica, aquosa e diluição (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011). A fase orgânica é uma solução polimérica de solvente parcialmente miscível em água, a fase aquosa consiste em uma dispersão aquosa contendo um agente estabilizante, enquanto a fase da diluição é apenas água (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; ALLOUCHE, 2013).

Após a etapa de emulsificação, a fase orgânica é adicionada a fase aquosa sob agitação intensa (Figura 2.11). A adição subsequente de água ao sistema provoca a difusão do solvente orgânico na fase externa, ou seja, na água adicionada. Por fim, dependendo do ponto de ebulição do solvente utilizado, este pode ser eliminado por evaporação ou por ultrafiltração, obtendo-se, no final, a dispersão aquosa de nanopartículas (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012). Vale destacar que esta técnica é comumente usada tanto para se obter nanoesferas, como nanocápsulas (KWON et al., 2001)(RODRÍGUEZ-CRUZ et al., 2009);(LOKHANDE et al., 2013). Neste último, há o risco de ocorrência de difusão do princípio ativo hidrofílico para a fase aquosa (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012).

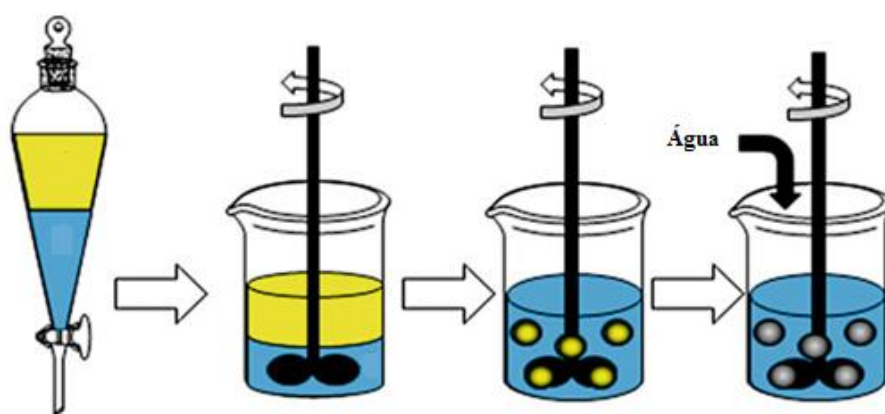


Figura 2.11 – Representação do esquema do método baseado na difusão de solvente para preparação de nanopartículas poliméricas (ALLOUCHE, 2013).

Por fim, vale também destacar que as características físico-químicas das nanopartículas obtidas por emulsificação-difusão do solvente são afetadas por um conjunto de

parâmetros tecnológicos, que incluem a concentração do polímero, a natureza e concentração do tensoativo e a agitação (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012b).

### **2.3.2 – Métodos baseados na conversão de solução polimérica em dispersão de nanopartículas**

#### **2.3.2.1 – Diálise**

A diálise é um método simples e eficaz para a preparação de nanopartículas de uma faixa de distribuição de partículas reduzidas (FESSI *et al.*, 1989; HORNIG *et al.*, 2009; JEONG *et al.*, 2001; ZHANG; CHUNG; PRIESTLEY, 2012; HUANG *et al.*, 2014). Este método é baseado no processo de osmose. Sendo assim, o polímero é dissolvido em um solvente orgânico e colocado dentro de um tubo de diálise (membrana) de peso molecular adequado. Posteriormente, este tubo é colocado em contato com uma solução não solvente (normalmente, água destilada e/ou deionizada) sob agitação constante, e dá-se início a diálise. Depois de decorrido um tempo preestabelecido (< 12h), o tubo é retirado da solução e finaliza-se o processo (RAO; GECKELER, 2011).

Conforme Rao e Geckeler (2011) este processo é realizado pelo deslocamento do solvente dentro da membrana acompanhado da progressiva agregação de polímero devido a perda de solubilidade, resultando na formação de suspensões homogêneas de nanopartículas, como mostrado na Figura 2.12. Vale salientar que para ocorrer todo este processo é necessário que solvente e não solvente sejam totalmente miscíveis.

Dentre os parâmetros tecnológicos estudados neste método pode-se incluir os diferentes tipos de solventes, como: DMA, DMF e THF (ZHANG; CHUNG; PRIESTLEY, 2012); o peso molecular da membrana que pode variar de 3,5 a 15 kg/mol; tempo de diálise que pode ser de 12 a 96 h; além de diversos tipos de polímeros, como: PMMA, PS e PCL (HORNIG *et al.*, 2009).

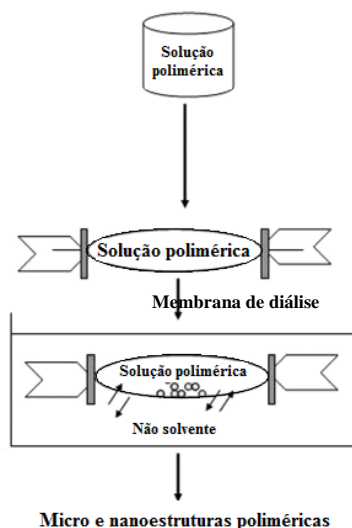


Figura 2.12 – Representação do esquema do método baseado na osmose para preparação de nanopartículas poliméricas (CHRONOPOULOU *et al.*, 2009).

### 2.3.2.2 – Nanoprecipitação

Também conhecida por deslocamento de solvente, a nanoprecipitação é um método de preparação de nanopartículas poliméricas desenvolvido por Fessi *et al.* (1989). Esta técnica tem como princípio base a formação de partículas a partir da deposição interfacial do polímero após o deslocamento do solvente da fase orgânica (solução polimérica) para a fase antissolvente (fase aquosa) de uma solução lipofílica sob agitação (BECK-BROICHSITTER *et al.*, 2010; RAO; GECKELER, 2011; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; MOHAMMADI *et al.*, 2011; ALI; LAMPRECHT, 2013). Após a mistura, há uma diminuição da tensão superficial entre as fases, que aumenta a área superficial, levando a formação de nanoesferas instantaneamente (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011). Para ocorrer tal processo, o par solvente e antissolvente devem ser miscíveis ou parcialmente miscíveis.

As partículas podem ser obtidas de diferentes formas de adição da fase orgânica na fase aquosa do sistema. Ela pode ser adicionada de uma só vez, em pequenas porções, gota a gota ou por taxa de adição controlada (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; NAGAVARMA *et al.*, 2012; ALI; LAMPRECHT, 2013). Na presença ou na ausência de um agente tensoativo (surfactante ou estabilizante) na fase aquosa (NAGAVARMA *et al.*, 2012). Conforme a Figura 2.13, definida a forma de adição da solução orgânica (solvente + polímero + princípio ativo) à solução aquosa, a nanoprecipitação se dá de forma instantânea, e, após algum tempo de injeção, o solvente pode ser evaporado da solução resultante, e assim, obtém-se a dispersão do polímero em meio aquoso. ARTIGOS MAIS RECENTES!!!

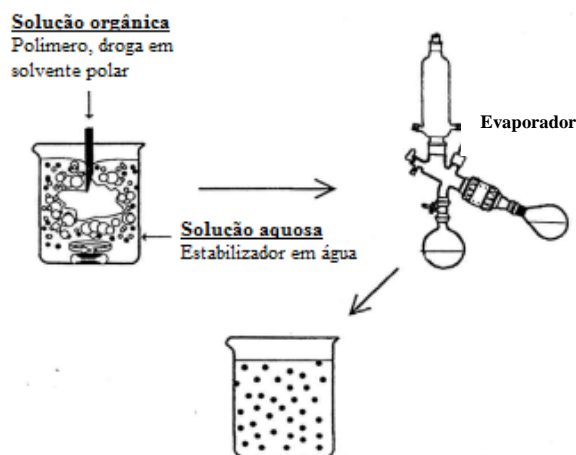


Figura 2.13 – Representação do esquema do método de nanoprecipitação ou deslocamento de solvente (QUINTANAR-GUERRERO *et al.*, 1998).

Dentre os parâmetros tecnológicos estudados neste método, que podem influenciar nas características físico-químicas das nanopartículas obtidas, como morfologia e tamanho, pode-se incluir a natureza, massa molar e concentração dos polímeros (MOLPECERES *et al.*, 1996; BILATI; ALLÉMANN; DOELKER, 2005; LEGRAND *et al.*, 2007; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; RAO; GECKELER, 2011; ALI; LAMPRECHT, 2013), formas de adição da fase orgânica (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; NAGAVARMA *et al.*, 2012; ALI; LAMPRECHT, 2013), natureza e quantidade dos solventes utilizados (MOLPECERES *et al.*, 1996; PELTONEN *et al.*, 2004; BILATI; ALLÉMANN; DOELKER, 2005; LEGRAND *et al.*, 2007; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; NAGAVARMA *et al.*, 2012), temperatura da fase aquosa (MOLPECERES *et al.*, 1996; GOVENDER *et al.*, 1999; ALI; LAMPRECHT, 2013) e velocidade de agitação do meio (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ALI; LAMPRECHT, 2013), além da viabilidade de obtenção de nanoesferas e nanocápsulas. Para isto, o princípio ativo deve se encontrar dissolvido ou disperso na fase orgânica, ou previamente dissolvido em um óleo, respectivamente (PELTONEN *et al.*, 2004; BILATI; ALLÉMANN; DOELKER, 2005; MOHAMMADI *et al.*, 2010; MOHAMMADI *et al.*, 2011; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2011; SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ALI; LAMPRECHT, 2013).

#### 2.4.2.3 – Spray – drying

O método de preparação de nanopartículas por *spray-drying* é caracterizado pela não utilização de solventes orgânicos. Neste sentido, diferente das técnicas tradicionais já abordadas anteriormente, esta técnica está em grande expansão devido à sua principal vantagem em termos de impacto ambiental (ALLOUCHE, 2013).

Basicamente, o processo consiste na atomização de um líquido solvente contendo um material polimérico em pequenas gotas. Ao mesmo tempo, estas gotas são colocadas em contato com um gás quente para secagem e evaporação do líquido, e, por conseguinte, formar o produto sólido (WANG *et al.*, 2012; SCHAFROTH *et al.*, 2012). Antes disso, a solução polimérica pode ser preparada fazendo uso de agentes tensoativos ou estabilizantes, como, por exemplo, Tween 80 (LEE *et al.*, 2011), PVA (WANG *et al.*, 2012) e surfactantes não iônicos (LI *et al.*, 2010) para uma melhor morfologia de partículas obtidas.

Dependendo do tamanho da gota desejada, vários tipos de forças motrizes podem ser empregadas para auxiliar o processo de atomização, como: pressão, força centrífuga, força eletrostática e energia ultrasônica (NANDIYANTO; OKUYAMA, 2011). Vale ressaltar que a atomização é o parâmetro chave na determinação do tamanho das partículas (NANDIYANTO; OKUYAMA, 2011).

Conforme a Figura 2.14, Lee *et al.* (2011), baseado em uma tecnologia inovadora conhecida como “*Nano spray dryer*”, produziu nanopartículas de albumina de soro bovino. Esta técnica é caracterizada pelo uso de uma malha de vibração que cria gotículas de spray em uma ordem de grandeza menor do que o aparelho convencional. Para isto, um atuador piezelétrico é acionado a uma frequência de ultrasons (isto é, 60 kHz) assegurando ejeção de milhões de gotículas a partir de uma membrana perfurada de 4 a 7 microns de diâmetro de orifício (ALLOUCHE, 2013).

Diferentemente do método convencional em que se faz uso de ciclone para coletar as partículas formadas no final do processo, o “*Nano spray dryer*” requer eletrodos coletores, assim como um filtro, como representado na Figura 2.14.

Por fim, vale destacar que as características físico-químicas das nanopartículas obtidas por Spray-drying são afetadas por um conjunto de parâmetros tecnológicos, que incluem, principalmente, a concentração do polímero e a espessura do bico atomizador utilizado. Quanto ao potencial de preparação de partículas carreadoras, este método apresenta-se bastante promissor (MUNDARGI *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2012; SCHAFROTH *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2013).

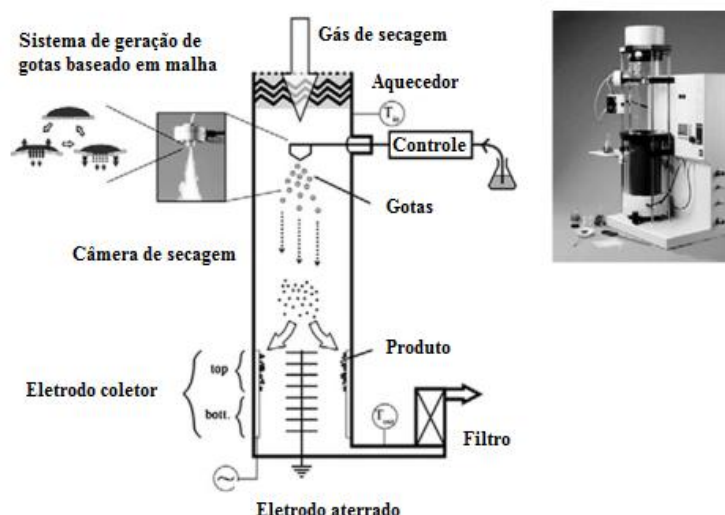


Figura 2.14 – Representação do esquema do “Nano Spray-Dryer B-90” (ALLOUCHE, 2013).

#### 2.3.2.4 – Fluido Supercrítico (FSC)

A preparação de nanopartículas usando fluido supercrítico pode ser dividida em dois princípios básicos. O primeiro é baseado na rápida expansão de uma solução supercrítica (RESS), e, a segunda, a partir da rápida expansão de uma solução supercrítica em solvente líquido (RESOLV) (ALLOUCHE, 2013). Ambas desenvolvidas com o potencial de produzir nanopartículas com elevado grau de pureza e sem qualquer traço de solvente orgânico, ou seja, métodos ambientalmente seguros (NAGAVARMA *et al.*, 2012). Seguindo estas mesmas características, a técnica de Antisolvente Supercrítico (ASS) tem sido largamente utilizada para a micronização de vários tipos de compostos, que incluem produtos farmacêuticos, supercondutores, corantes, explosivos, polímeros, biopolímeros, etc. (REVERCHON *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2013).

Tendo como objetivo a formação de partículas, tais técnicas apresentam algumas vantagens muito importantes, que incluem a flexibilidade, a seleção das propriedades e composição das partículas através da mudança nas condições de operação, remoção completa do fluido através da redução da pressão, e a possibilidade de ser utilizada para quase todo tipo de macromoléculas (BYRAPPA; OHARA; ADSCHIRI, 2008; KIM; KIM; YEO, 2014). Vale salientar que o CO<sub>2</sub> é amplamente utilizado nestas técnicas devido à sua condição crítica considerável ( $T_c = 31,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $P_c = 73,8\text{ Bar}$ ), não toxicidade, não inflamabilidade e baixo preço (MOHANRAJ; CHEN, 2006).

#### Rápida Expansão de Solução Supercrítica (RESS)

Neste método, considerado tradicional, o polímero é dissolvido em um fluido supercrítico para formar uma solução. Em seguida, é realizada uma rápida expansão da solução através de um orifício ou de um bico capilar para o ambiente (IMRAN UL-HAQ *et al.*, 2010). O elevado grau de supersaturação, acompanhado pela redução rápida da pressão na expansão, resulta na nucleação homogênea, e, desse modo, a formação de diâmetro de partículas bem dispersas na escala de micro a nanométrica na saída do jato (ALLOUCHE, 2013).

Basicamente, o aparato experimental para processo de preparação de nanopartículas pelo método RESS consiste em três unidades principais, que incluem célula de mistura de aço inoxidável de alta pressão, bomba seringa, e uma unidade de pré-expansão. Conforme a Figura 2.15, após preparada a solução polimérica em CO<sub>2</sub> na célula de mistura, ela é bombeada com o auxílio de uma bomba seringa para a unidade de pré-expansão, e é aquecida, isobaricamente, até a temperatura de pré-expansão, em seguida, a solução supercrítica expandida através de um injetor, de forma rápida, para pressão ambiente (NAGAVARMA *et al.*, 2012).

As características físico-químicas, como, por exemplo, tamanho de partículas e morfologia das nanopartículas obtidas por RESS são afetadas por dois parâmetros tecnológicos, que incluem, principalmente, a concentração do polímero e o grau de saturação do mesmo. Quanto ao potencial de preparação de partículas carreadoras, este método é considerado eficaz (MOHANRAJ; CHEN, 2006; TÜRK, 2009)



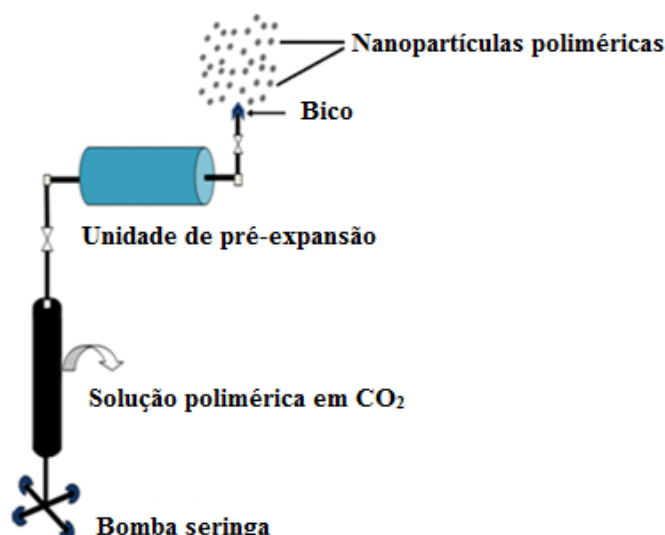


Figura 2.15 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por RESS (NAGAVARMA *et al.*, 2012).

#### Rápida Expansão de Solução Supercrítica em Solvente Líquido (RESOLVE)

Ao contrário do método RESS em que a solução supercrítica expande-se no ar a condições ambiente, a solução no RESOLV expande-se em um solvente líquido. Desta forma, as partículas deixam de crescer após o jato de expansão, uma vez que, agora, as mesmas estão dispersas em um líquido (ALLOUCHE, 2013).

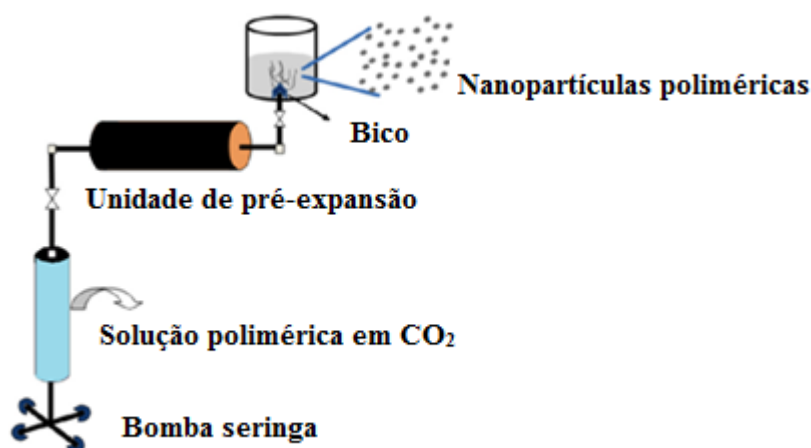


Figura 2.16 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por RESOLVE (NAGAVARMA *et al.*, 2012).

Conforme a Figura 2.16, uma simples, mas significativa modificação do método RESS acarreta na diminuição de tamanho de partícula na ordem de 50 nm (SARASWATHI;

MURUGAN; ANANTH, 2014). De acordo com Nagavarma *et al.* (2012), mesmo que a técnica RESS não faça uso de solventes orgânicos para a formação das partículas, a maioria dos produtos obtidos estão na escala micrométrica em vez de nanométrica, que é a principal desvantagem da RESS.

De modo a sanar esta desvantagem, a técnica RESOLV tem sido desenvolvida, tornando assim possível obter partículas nanométricas. Entre os parâmetros tecnológicos já citados no RESS que afetam as características físico-químicas das partículas formadas, pode-se incluir também o parâmetro relacionado com a natureza do líquido solvente. Quanto ao potencial de preparação de partículas carreadoras, este método mostrou-se mais eficaz que o RESS (SANE; LIMTRAKUL, 2009).

#### Antisolvente Supercrítico (ASS)

Diferente das técnicas supercríticas citados anteriormente, em que o material polimérico é solubilizado no fluido supercrítico, a técnica de ASS requer uma solução polimérica a qual o solvente é completamente miscível no fluido supercrítico e que o polímero não seja solúvel neste último. Após a mistura, o fluido supercrítico satura o solvente líquido e o esgota por extração. A saturação do líquido solvente pelo fluido supercrítico provoca a precipitação do polímero por um efeito antisolvente (MOHANRAJ; CHEN, 2006; COCERO *et al.*, 2009). Ou seja, o fluido supercrítico diminui drasticamente o poder solvente da solução polimérica, corroborando, assim, na precipitação de nanopartículas do polímero. Neste caso, vale salientar que tanto o fluido supercrítico como o solvente são polares e o polímero é apolar (ZAHARAN *et al.*, 2014).

De acordo com Zahran *et al.* (2014), o procedimento experimental consiste, basicamente, em solubilizar o material polimérico em um solvente orgânico polar, como, por exemplo, acetona (Figura 2.17). Em seguida, esta solução é bombeada para a câmara de precipitação, onde entrará em contato com o CO<sub>2</sub> supercrítico previamente introduzido na câmara com auxílio de uma bomba de alta pressão a taxa de fluxo constante. Então a câmara é aquecida e a temperatura e pressão são controladas. Após a dissolução do fluido na solução, a mistura torna-se supersaturada e a precipitação se inicia. O material polimérico é, então, recolhido na parte inferior e nas paredes de precipitação. No final do processo, a câmara é lavada com um antisolvente para eliminar o líquido solvente. Por fim, a mistura de solvente orgânico e CO<sub>2</sub> passam por uma câmara de separação, onde o solvente é recuperado.

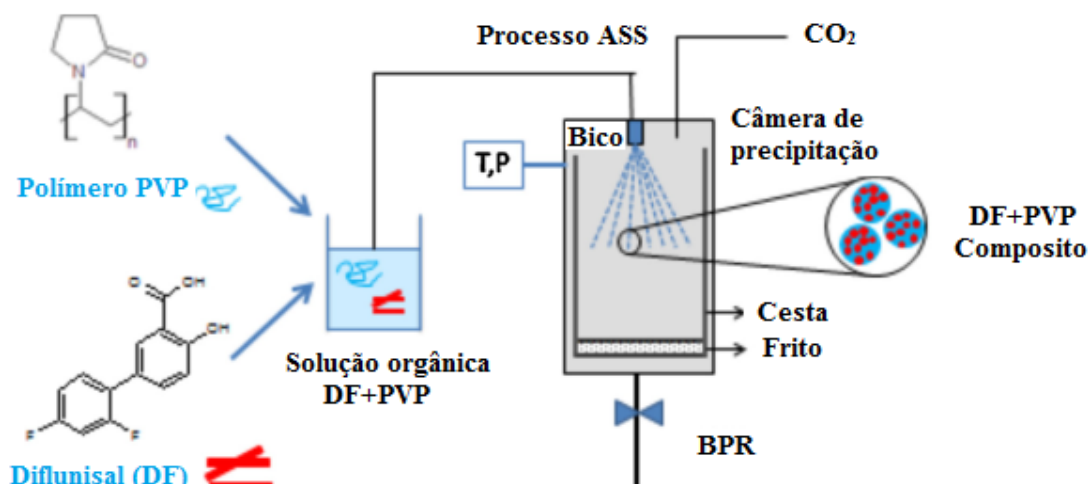


Figura 2.17 – Representação do esquema do processo de obtenção de partículas por ASS (ZAHARAN *et al.*, 2014).

Tal como acontece com as técnicas de fluído supercríticas já apresentadas, também é possível produzir partículas carreadoras com a técnica ASS (COCERO *et al.*, 2009) (ZAHARAN *et al.*, 2014). Quanto as características físico-químicas, como, por exemplo, tamanho de partículas e morfologia das nanopartículas obtidas por ASS, estes afetadas por alguns parâmetros tecnológicos, que incluem, principalmente, a concentração do polímero, e as condições de operação, como, temperatura e pressão. (DOWY *et al.*, 2010; ZU *et al.*, 2012; VISENTIN *et al.*, 2012; ROSSMANN *et al.*, 2013; PEREIRA *et al.*, 2013).

### 2.3.2.5 – Antisolvente Gás Comprimido (AGC)

A técnica antisolvente gás comprimido, diferentemente das demais técnicas de fluído supercrítico apresentadas, tem como principal característica o não emprego de CO<sub>2</sub> em condições extremas para preparar nanopartículas em suas formulações, como, por exemplo, temperatura e/ou pressão críticas. Basicamente, a técnica consiste na perda do poder de solvatação das moléculas de solvente em torno do polímero após o contato com o CO<sub>2</sub> comprimido. Em seguida, o gás é expandido e a supersaturação do polímero no solvente é obtida (WU; LI, 2008; ELIZONDO *et al.*, 2010 LIN; LIANG; TAN, 2010). Este fenômeno acontece devido à miscibilidade do CO<sub>2</sub> com o solvente utilizado, como, por exemplo, o diclorometano (WU; LI, 2008).

Conforme a Figura 2.18, após preparada a solução polimérica, esta é transportada para dentro de uma bomba seringa (lado esquerdo) onde é previamente aquecida (8), e, por

seguinte, injetada à fluxo constante na câmara de precipitação (1). Por outro lado, o CO<sub>2</sub> é pressurizado e aquecido num trocador de calor (3), e, em seguida, ele é injetado na mesma câmara através de um bocal (2). Por fim, o sistema é despressurizado lentamente com o auxílio de uma válvula (6), após a câmara, até a temperatura considerada para o experimento. Também após a câmara é colocada um filtro de aço para retenção de partículas (5), assim, como, um ciclone para separação do CO<sub>2</sub> do solvente (7) (WU; LI, 2008).

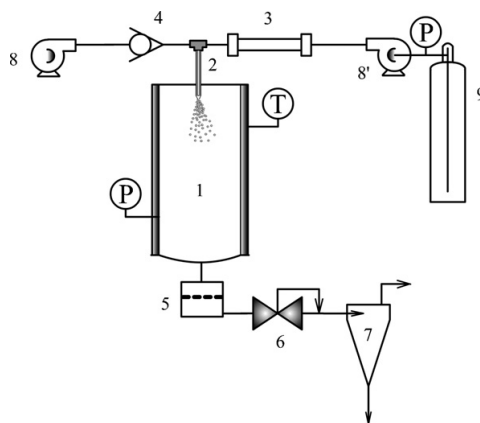


Figura 2.18 – Representação do esquema de preparação de nanopartículas poliméricas por antissolvente gás comprimido (WU; LI, 2008).

As características físico-químicas das nanopartículas obtidas por AGC, como morfologia e tamanho, são afetadas por um conjunto de parâmetros tecnológicos, que incluem a concentração e massa molar do polímero, pressão e temperatura de injeção do gás na câmara de precipitação e natureza do solvente utilizado nas formulações (ZHANG *et al.*, 2004; WU; LI, 2008; PARK; YEO, 2008; LIN; LIANG; TAN, 2010; BAKHBAKHI; ALFADUL; AJBAR, 2013).

## 2.4 – Obtenção de partículas poliméricas carreadoras

Nos últimos anos o desenvolvimento de partículas poliméricas carreadoras tem atraído o interesse de muitos pesquisadores por representarem uma nova classe de materiais. Materiais poliméricos orgânicos, com excelentes propriedades ópticas, boa flexibilidade e resistência são fáceis de processar e podem melhorar a fragilidade dos materiais inorgânicos (ROMIO, 2011). Desta forma, é possível combinar as características dos polímeros, como elasticidade, transparência e propriedades dielétricas e também as vantagens das nanopartículas inorgânicas, por exemplo, absorção específica de luz, efeitos de magnetorresistência, atividade química e catálise.

Sendo assim, a área de interesse deste trabalho é também movida pela possibilidade de combinar nanopartículas poliméricas a diferentes materiais como óxido de ferro e óleos (carregamento de drogas) que detém aplicações biológicas, e tem sido o foco de muitos estudos nos últimos anos. Estas aplicações incluem biosseparação magnética (PLOUFFE *et al.*, 2011; ROMIO, 2011; ZHAO *et al.*, 2014), marcação celular e diagnóstico (MISHRA; PATEL; TIWARI, 2010; MUNDARGI *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2010), agentes de contraste para imagens de ressonância magnética (BAGADE *et al.*, 2013; BEDÊ, 2010; JUN; LEE; CHEON, 2008), hipertemia magnética para tratamento de tumores (ROHANNOVA; BALIKOVA, 2009; THORAT; DALVI, 2012) e carreadores de fármacos (ANGELOVA; YORDANOV, 2014; LEGRAND *et al.*, 2007; NORAKANKORN *et al.*, 2009; PINTO REIS *et al.*, 2006; VENTURINI *et al.*, 2011). Nesta ultima, é importante destacar o potencial de se obter partículas carreadoras contendo princípios ativos essenciais para tratamentos terapêuticos menos invasivos de uso prolongado (GOVENDER *et al.*, 1999; MORA-HUERTAS *et al.*, 2012; PAL, 2011; PINTO REIS *et al.*, 2006), diminuindo a carga de medicamentos ingeridos de uma única vez pelo organismo. Para isto, estudos relacionados a encapsulamento de óleos específicos como óleo vegetais tem sido realizados (MORA-HUERTAS *et al.*, 2012; PINTO REIS *et al.*, 2006, 2006; QIN *et al.*, 2016; ZHONG; JIN, 2009). A ideia é o óleo ser usado como um vetor para o princípio ativo, fármaco ou droga e, posteriormente, inserido na partícula polimérica fazendo uso de uma técnica de conversão de solução polimérica ou emulsão em dispersão de partículas poliméricas.

Essas aplicações exploram duas vantagens do uso destas nanopartículas: sua baixa toxicidade *in vivo* e a possibilidade de controlar sua magnetização. Na escala nanométrica, elas não permanecem magnetizadas após a remoção de um campo magnético externo devido as suas propriedades superparamagnéticas (FERGUSON; MINARD; KRISHNAN, 2009; OH; PARK, 2011; WANG *et al.*, 2010). Sob um campo magnético oscilante, as nanopartículas tornam-se poderosas fontes de aquecimento, pela transformação da energia do campo magnético em calor. Para tanto, estas partículas devem apresentar tamanho uniforme, e biocompatibilidade (LEPELTIER; BOURGAUX; COUVREUR, 2014; MORALES-CRUZ *et al.*, 2012; PINTO REIS *et al.*, 2006).

Dito isto, conforme Oh e Park, 2011, métodos típicos têm sido desenvolvidos para a preparação de nanomateriais híbridos de polímero constituídos de nanopartículas de FeO (óxido de ferro) superparamagnéticos como: a modificação direta com polímeros, superfície

iniciada por polimerização controlada, sílica inorgânica/hibridização do polímero, auto-montagem, auto-associação, e vários métodos de polimerização heterogêneos (mini-emulsão reversa e polimerização por dispersão). Além disso, juntam-se a estes os métodos convencionais: polimerização interfacial (ROMIO, 2011), polimerização em suspensão (ROMIO, 2011), polimerização Sol-Gel (CASTELVETRO; DE VITA, 2004) e a polimerização em mini-emulsão (C. SOLANS, P. IZQUIERDO, J. NOLLA, N. AZEMAR, 2005). É perceptível que a maioria dos métodos apresentados para encapsulação de partículas magnéticas tem como a polimerização como sua principal via de obtenção destas partículas (Figura 2.19). Tais técnicas requerem condições ótimas de polimerização para se obter materiais com propriedades desejadas. A implementação destas condições muitas das vezes é complexa e apresenta algumas limitações.

Dentre as diversas peculiaridades das técnicas mencionadas acima pode-se mencionar um novo método empregado por Chen *et al.* (2008) no qual são preparados com sucesso partículas superparamagnéticas de poliestireno/magnetita. Para tanto, foi utilizada a técnica de polimerização em emulsão inversa com ferrofluido a base de água como fase dispersa e solvente orgânico e estireno como fase contínua. O preparo das partículas poliméricas magnéticas foi realizado com a dispersão do ferrofluido na fase óleo, constituída por querosene, estireno e Span-80. A polimerização em emulsão foi iniciada por radiação de raios gama de 60 Co a temperatura ambiente. As partículas de magnetita foram encapsuladas pelo poliestireno e apresentaram forma esférica.

Chen *et al.*, (2008) empregaram a técnica de polimerização radicalar de transferência de átomo de superfície iniciada (si-ATRP), para preparar nanopartículas de Ni-g-polímero. Nanopartículas de níquel foram modificadas com trietoxissilano contendo iniciadores ATRP sem agregação através da combinação e troca de ligantes e reação de condensação. PMMA e PNIPAM foram enxertados com sucesso a partir das nanopartículas modificadas de Ni pela técnica si-ATRP, apresentando uma melhora na dispersão e estabilidade em solventes apropriados.

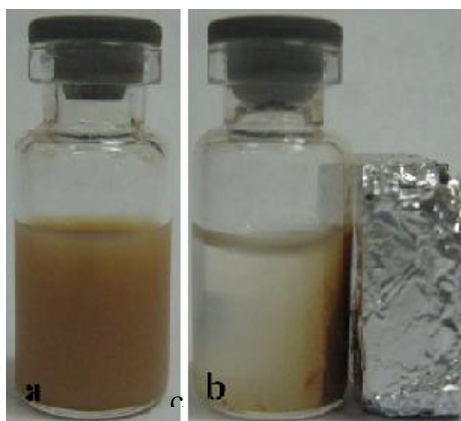


Figura 2.19 - (a) e (b) Nanoesferas de PMMA +  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  obtidas via polimerização por emulsão (WANG *et al.*, 2010).

---

## Capítulo 3

### Materiais e Métodos

---



### 3. Materiais e métodos

Neste trabalho, as atividades experimentais foram realizadas em três etapas principais, conforme o diagrama apresentado na Figura 3.1, consistindo em: (i) solubilização do polímero em um solvente adequado, (ii) atomização da solução polimérica em solução antissolvente e (iii) caracterização das partículas poliméricas obtidas.

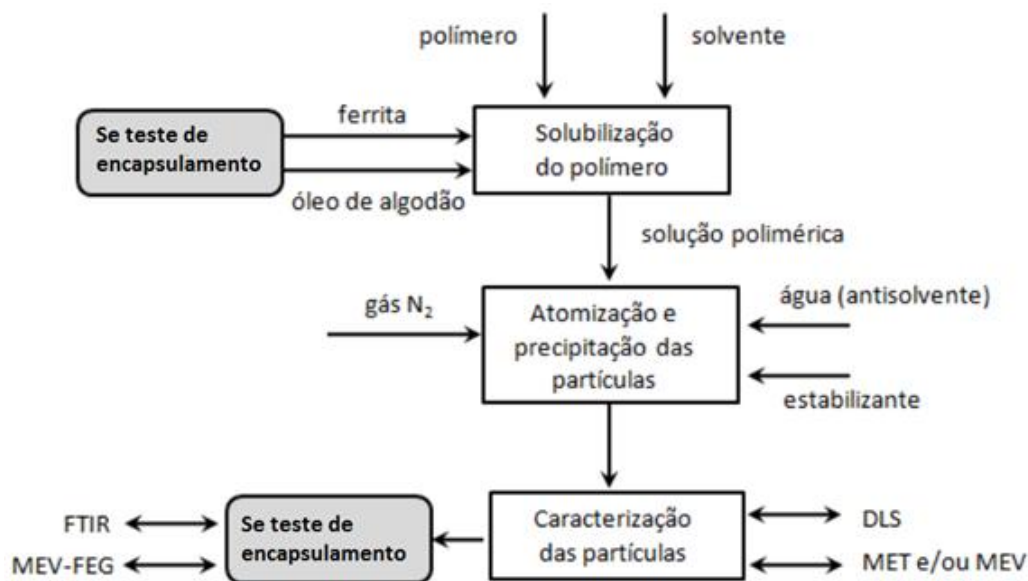


Figura 3.1 – Fluxograma esquemático das atividades experimentais realizadas. Fonte: Própria (2018).

#### 3.1 – Materiais

Os polímeros usados neste trabalho para preparação das soluções poliméricas e formação das partículas foram: poli(metacrilato de metila) (PMMA) ( $M_w \sim 120$  kDa) e policaprolactona (PCL) ( $M_w \sim 14$  kDa), ambos obtidos da empresa Sigma-Aldrich. O polivinil álcool (PVA) foi usado na maioria dos experimentos como estabilizante das dispersões e adquirido da empresa Vetec Química e possui percentual de hidrólise de 86,5-89,5%. Acetona, álcool isopropílico, álcool etílico, álcool n-propílico e acetato de etila foram usados como solvente das soluções poliméricas e obtidos da empresa Synth com grau de pureza 99,5%. O óleo de algodão de marca “Flor de algodão” foi comprado no comércio local. O material ferromagnético (espinélio inverso) utilizado neste estudo foi cedido pelo Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), sendo constituído por 91,2% de óxido de ferro e alumínio (( $\text{Fe}_{0,8}\text{Al}_{10,2}$ )( $\text{Al}_{1,8}\text{Fe}_{0,2}\text{O}_4$ )) (aluminato de ferro) e traços de segunda fase secundária de hematita ( $\alpha$ -

Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Água destilada foi usada como antisolvente e o gás nitrogênio (N<sub>2</sub>) foi usado como fluido para atomização da solução polimérica.

### 3.2 – Solubilização polimérica

Um solvente ou uma mistura de solventes foi escolhida previamente para solubilizar o polímero em uma concentração pré-definida entre 0,5 e 2,0% m/m (g de polímero/g de solvente). Para todos os experimentos realizados, a mistura polímero e solvente foi mantida em condições de agitação até total solubilização.

### 3.3 – Precipitação por atomização de solução polimérica em meio antisolvente

O sistema experimental de nanoprecipitação proposto neste trabalho para a produção de nanopartículas poliméricas está apresentado na Figura 3.2. Basicamente, o procedimento para a condução da nanoprecipitação consiste no bombeamento, com vazão constante (2 mL/min, aproximadamente) e usando uma bomba isocrática de fluxo positivo (2), da solução polimérica (1) em direção ao atomizador (3) posicionado na parte superior da câmara de precipitação (4). O atomizador utilizado é do tipo duplo fluído com câmara de mistura, construído em aço inoxidável com partes internas em Teflon. Dentro do atomizador, a solução polimérica entra em contato com o gás N<sub>2</sub> (5), sob pressão constante, e é atomizada, intermitentemente, na forma de um spray de gotículas sobre a água destilada contida na câmara de precipitação e usada como líquido antisolvente. O meio líquido disperso é circulado continuamente na câmara de precipitação e passa por um prato perfurado (6) que atua como um lavador *sprinkler*, promovendo o arraste das gotículas geradas na atomização e aumentando o contato entre as fases. A câmara de precipitação é encamisada e confeccionada em vidro borosilicato, sendo sua temperatura controlada por meio de um banho termostático (modelo Te-184, range de temperatura de -10 a 99,9 °C e precisão de controle de 0,1 °C) (7). Para evitar a evaporação de solvente, há um condensador (8) na parte superior da câmara de precipitação operando em temperatura abaixo de 10 °C. É também através do condensador que o N<sub>2</sub> é aliviado do sistema, mantendo-o em pressão praticamente atmosférica.

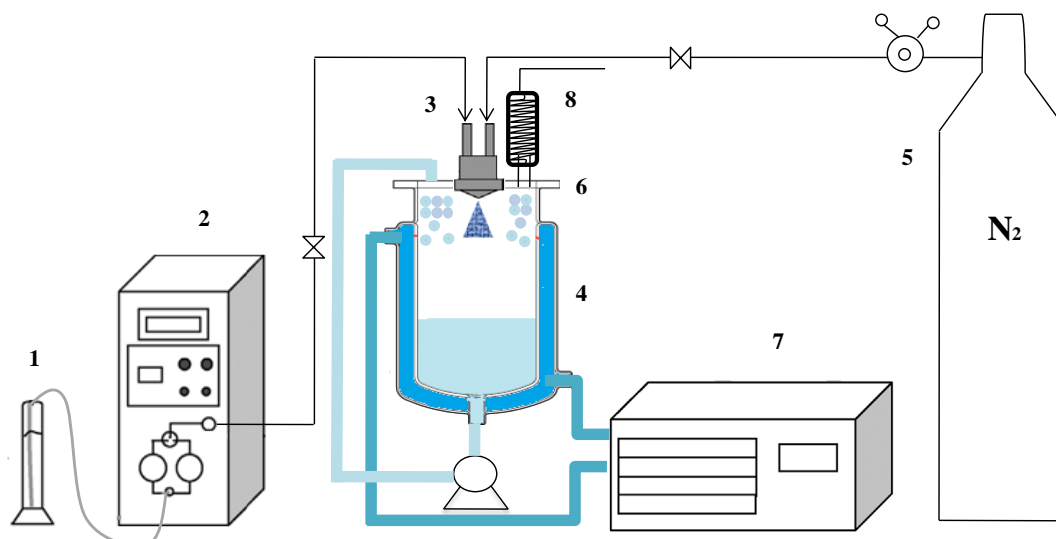


Figura 3.2 – Representação do aparato experimental. Fonte: Própria (2018).

Conforme as formulações apresentadas na Tabela 3.1, as nanoprecipitações foram realizadas em diferentes condições experimentais, variando-se os seguintes fatores: tipo de polímero (PMMA e PCL), tipo de solvente ou mistura de solventes (acetona, acetato de etila, álcool etílico, álcool isopropílico e álcool propílico), concentração da solução polimérica (0,5 – 2% g de polímero/g de solvente), temperatura da câmara de precipitação (10 – 40°C) e pressão de atomização (0,25 – 3 bar). O PVA foi utilizado como estabilizante na maioria das dispersões, sendo solubilizado no líquido antissolvente com concentração predefinida antes de cada experimento. A atomização das soluções poliméricas foi realizada de forma intermitente e mantida durante 20 min. Após este tempo, as dispersões resultantes foram coletadas e colocadas em estufa de circulação de ar a 30 °C para remoção do solvente residual. Por fim, as dispersões foram amostradas e levadas para caracterização das partículas através das análises de DLS e MET ou MEV.

Tabela 3.1 – Condições dos experimentos de nanoprecipitação por atomização de solução polimérica.

Exp.	Solução polimérica		Antisolvente		Pressão (bar)	Temp. (°C)
	Polímero (%,m/m de solvente)	Solvente (50 mL)	H <sub>2</sub> O(g)	PVA(g)		
1						10
2	1,0 (PMMA)	Acetona	300	-	1	20
3						30
4						10
5	2,0 (PMMA)	Acetona	300	-	1	20
6						30
7						10
8	3,0 (PMMA)	Acetona	300	-	1	20
9						30
10	1,0 (PCL)	Ac.de etila+Etanol <sup>a</sup>	500	0,02	0,25	40
11		Acetona			0,5	
12		Propanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>			0,5	30
13	1,0 (PMMA)	Ac.de etila+Etanol <sup>a</sup>	500	0,02	0,25	40
14		Acetona			0,5	
15		Propanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>			0,5	30
16	1,0 (PCL)	Acetona	500	0,02	0,25	40
17					0,5	
18	0,5 (PMMA)	Propanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	400	-	2	10
19					3	
20	1,0 (PCL)	Etanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	600	0,02	0,5	40
21		Isopropanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>				
22		Propanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>				
23		Acetona				
24	1,0 (PCL)	Ac.de etila+Etanol <sup>a</sup>	300	0,02	0,25	40
26	1,0 (PMMA)	Etanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	600	0,02	0,5	40
27		Isopropanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>				
28		Propanol+H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>				
29		Acetona				
30	1,0 (PMMA)	Ac.de etila+Etanol <sup>a</sup>	300	0,02	0,25	40

<sup>a</sup> 60% Ac. de etila + 40% Etanol<sup>b</sup> 85% Álcool + 15% H<sub>2</sub>O

As condições experimentais escolhidas para este estudo estão baseados nos principais componentes e condições experimentais comumente encontradas em diversos artigos científicos na área de produção de partículas poliméricas usando a técnica de nanoprecipitação. Dentre estes pode-se citar: os polímeros PMMA e PCL habitualmente usados em porcentagens baixíssimas na ordem de 0,5 a 1% (%,m/m de solvente) (BOTET; ROGER, 2016; HORNIG *et al.*, 2009; RAO; GECKELER, 2011) e que tem alta compatibilidade com o organismo humano; os solventes (acetona, acetato de etila e álcools de pequenas cadeias) de menor toxicidade (ALSHAMSAN, 2014; LEBOUILLE *et al.*, 2014; MEDEL *et al.*, 2017) e baixo valor de custo; o uso do estabilizante PVA frequentemente utilizado na presença destes polímeros na formulação para promover uma melhor dispersão

das partículas obtidas; e condições de pressão e temperatura que usualmente são utilizados na faixa de 0,5 a 1 bar e 30-40°C (GONDA *et al.*, 2015; MEDEL *et al.*, 2017; MILADI *et al.*, 2015; MOLPECERES *et al.*, 1996), respectivamente.

### 3.3.1 – Encapsulamento utilizando o sistema de nanoprecipitação por atomização de solução polimérica

O procedimento realizado nos testes de encapsulamento é similar ao procedimento de precipitação de partículas por atomização de solução polimérica em meio antisolvente descrito previamente. A única diferença está no fato de que o material a ser encapsulado é adicionado junto com a solução polimérica. Na Tabela 3.2, são apresentados os componentes de cada formulação utilizada nestes ensaios baseado em LEE *et al.* (2005) e MORA-HUERTAS *et al.* (2012). Após a remoção do solvente residual das amostras em estufa de recirculação, as partículas, além de caracterizadas por DLS e MET, foram também analisadas por MEV-FEG, FTIR e DRX para verificação do encapsulamento.

Tabela 3.2 – Componentes da formulação para encapsulamento utilizando o sistema de nanoprecipitação por atomização de solução polimérica.

Exp.	Solução polimérica			Antisolvente		Pressão (bar)	Temp. (°C)
	Polímero (2%, g/g de solvente)	Solvente (50 mL)	Material encapsulado	H <sub>2</sub> O(g)	PVA(g)		
31	PMMA	Acetona + Etanol (3:1 v/v)	0,5 mL Óleo de algodão	300	0,10	0,25	40
32	PCL						
33	PMMA		0,1g Al. ferro				
34	PCL						
35	PMMA		0,5 mL Óleo+				
36	PCL		0,1g Al. ferro				

## 3.4 – Caracterização das partículas

### 3.4.1 – Distribuição de tamanho de partículas por espalhamento dinâmico de luz (DLS)

A distribuição de tamanho das partículas (DTP) obtidas com as nanoprecipitações foram determinadas por DLS usando o equipamento *Size Distribution Report by Intensity* v2.2 da MALVERN. Antes de cada aferição, as amostras foram deixadas por 1 h em banho ultrassônico para garantir a melhor dispersão das partículas e realizadas em triplicata. As DTPs das amostras foram realizadas nos laboratórios do Grupo de Materiais Poliméricos e Compósitos do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá - UEM/PR. É importante reportar que os dados de tamanho médio de partícula (TMP), bem como índice de polidispersividade (IpD) foram obtidos pela média dos valores de cada triplicata.

### 3.4.2 – Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A morfologia das partículas foi analisada por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) (JEM 1400, JEOL) trabalhando a uma voltagem de 120 kV. As amostras da dispersão polimérica (150 microlitros) foram depositadas em *grids* com malha de 400 mesh em cobre recobertas com carbono/Formvar®. Antes de cada análise as amostras foram secas a temperatura ambiente. As micrografias das amostras foram obtidas nos laboratórios do Grupo de Materiais Poliméricos e Compósitos alocado no Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá - UEM/PR.

### 3.4.3- Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução (MEV-FEG)

As imagens registradas por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução com canhão de emissão de elétrons por efeito de campo (MEV-FEG) marca Zeiss (Auriga), foram obtidas no Laboratório de Caracterização Estrutural de Materiais pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais – DEMat/UFRN. Para estas análises, as amostras foram colocadas em *wafer* (placa) de silício, secas por 48h e fixadas nos *stubs* com fita de carbono. Em seguida, uma fina camada de ouro foi depositada no material (amostra + porta amostra), utilizando um metalizador SCD 050 d Baltec. Foi empregada uma voltagem de 5 kV com uma intensidade de corrente de 2.1  $\mu\text{A}$ . Com o auxílio da Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X (EDS) acoplado ao MEV-FEG, foi obtido também o espectro de energia dispersiva de Raios-X de amostras que continham material magnético.

### 3.4.4 – Análise em espectroscopia de infravermelho de transformada de Fourier (FTIR)

Com o objetivo de averiguar o encapsulamento de óleo de algodão e do aluminato de ferro nas partículas formadas utilizando o sistema de atomização proposto, as amostras foram analisadas por FTIR. Estas amostras foram depositadas em placas de petri e levadas para secagem em estufa a 40 °C. Após a total evaporação, o conteúdo remanescente das amostras foi retirado com auxílio de uma espátula e foi realizada a análise. Os espectros de absorção das amostras foram obtidos num espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier, da empresa fabricante *Shimadzu*, modelo “IRTracer-100”, utilizando a técnica da pastilha de KBr. Os espectros das amostras foram tomados na região de número de onda compreendido entre 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Estas análises foram realizadas no Laboratório de

Caracterização Estrutural de Materiais pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais – DEMat/UFRN.

### **3.4.5 – Difração de Raio X (DRX)**

A identificação da fase cristalina presente nas amostras contendo aluminato de ferro foi realizada através da análise de difração de raios X pelo método pó. As amostras foram secas em placas de petri, levadas para secar em estufa de circulação e mantidas a 40 °C. Após esta etapa, o conteúdo remanescente foi retirado com auxílio de uma espátula e levado para análise no Laboratório de Caracterização Estrutural de Materiais pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais – DEMat/UFRN. As análises foram executadas pelo difratômetro de modelo XRD-7000 da Shimadzu utilizando  $\text{CuK}\alpha$  como fonte de radiação, monocromador (e não filtro de Ni) e faixa de varredura ( $2\theta$ ) de 5 a 120 °C. Além disso, foram dados passos de 0,02 graus e tempo de contagem por passo de 1°/min. As fases do aluminato foram indexadas por intermédio da ficha cristalográfica JCPDS de números 89-1693 e 33-0664 (Anexo I) e comparadas com os difratogramas das amostras.

---

# Capítulo 4

## Resultados e Discussões

---



## 4. Resultados e Discussões

Neste capítulo são apresentados e discutidos os principais resultados obtidos pelo sistema de atomização de solução polimérica em meio circulante para precipitação de partículas submicrométricas. Basicamente são apresentados os resultados das distribuições de tamanho de partículas, bem como diferentes imagens de microscopia eletrônica (MEV-FEG e MET). Diferentes condições operacionais como a natureza e concentração do polímero, o tipo de solvente, a pressão da atomização e a temperatura do líquido antisolvente são avaliados, buscando verificar a influência destes fatores na formação da partícula polimérica, principalmente no que diz respeito à morfologia e distribuição de tamanho da partícula. Adicionalmente, a capacidade de encapsulamento do óleo de algodão e do aluminato de ferro a partir do sistema proposto também é avaliada. Para constatação deste feito, além dos resultados das análises de MET e MEV, resultados de FTIR, Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X (EDS), acoplado ao MEV-FEG, e DRX são apresentados e discutidos.

### 4.1 – Efeito da concentração e da temperatura na formação das partículas

Com o objetivo de avaliar o efeito da concentração polimérica e da temperatura do meio aquoso circulante (fase antisolvente) na formação das partículas, os experimentos de 1 a 9 (Tabela 3.1) foram realizados com soluções poliméricas em diferentes concentrações (1%, 2% e 3% m de polímero/m de solvente) e temperaturas (10°C, 20°C e 30°C).

Como ilustrado na Figura 4.1, a relação entre o efeito da concentração do polímero na solução e o tamanho médio das partículas pode ser visto analisando as colunas, onde a temperatura da fase aquosa é mantida em um mesmo nível. É possível observar que o tamanho médio das partículas cresce com o aumento da concentração polimérica na solução. Isto se deve a redução da difusão do solvente na fase aquosa corroborada pela quantidade de polímero presente nas gotículas de solução polimérica atomizada nesta fase. A quantidade de massa polimérica atua como um obstáculo para a difusão entre os meios solvente e antisolvente (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012a), aumentando o tamanho das partículas obtidas durante a precipitação. Ou seja, quanto maior a massa de polímero usada nas formulações, maior é a quantidade de cadeias presentes na solução e, consequentemente, maiores são as interações entre as mesmas, o que corrobora para dificuldade de transferência de solventes no meio repleto de cadeias poliméricas e, por seguinte, aumentando o tamanho das partículas obtidas. Este mesmo comportamento também é encontrado nos trabalhos de GONDA *et al.* (2015), LEBOUILLE *et al.* (2014) e MOLPECERES *et al.* (1996).

O efeito da temperatura do meio circulante na formação das partículas pode ser avaliado nas colunas em que as concentrações poliméricas se apresentam constantes. Na Figura 4.1, o tamanho médio de partícula decresce mediante o aumento de temperatura da fase aquosa. Isto se deve a dependência da tensão superficial da água com a temperatura utilizada no experimento (KULTERER *et al.*, 2011; SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012a). O aumento da temperatura leva à diminuição da tensão interfacial da fase aquosa e, conseqüentemente, promove uma melhor difusão entre as fases solvente/antisolvente. Assim, a condição de supersaturação é alcançada mais rapidamente devido ao aumento da difusão, o que pode resultar em uma dinâmica de rearranjo molecular das cadeias do polímero que favorece a formação de partículas com tamanhos reduzidos.

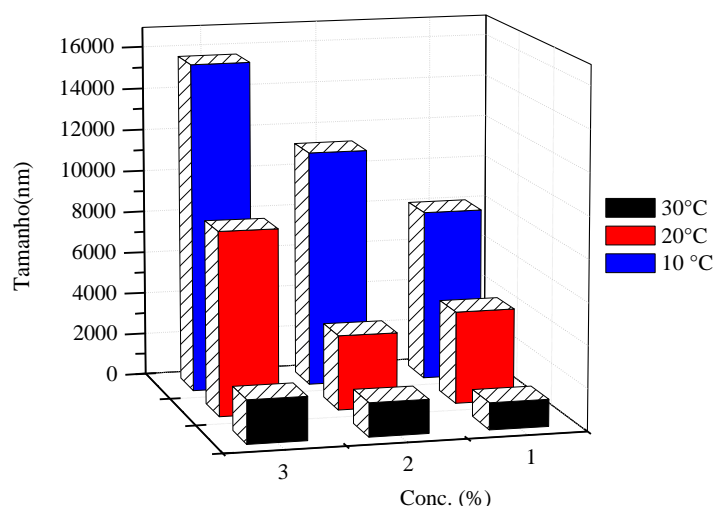


Figura 4.1 – Gráfico tridimensional que mostra a influência da concentração de polímero em solução e da temperatura da fase antisolvente sobre o tamanho das partículas formadas com a técnica de precipitação proposta.

Na intenção de avaliar morfologicamente as partículas obtidas nestes ensaios, as amostras foram analisadas por MEV. Observa-se pela Figura 4.2 que as partículas formadas possuem uma morfologia esférica não uniforme com uma ampla faixa de tamanho de 1 a 16  $\mu\text{m}$ , condizente com os tamanhos médios obtidos por DLS e apresentados na Figura 4.1. É possível observar também que as nanoprecipitações conduzidas a diferentes concentrações poliméricas geraram partículas com tamanho variados. É notório que as partículas obtidas a partir da solução polimérica com concentração de 3% (Figura 4.2 e-f) são maiores que as demais. Tais micrografias permitem confirmar que quanto maior a concentração polimérica na solução, maior é o tamanho das partículas formadas.

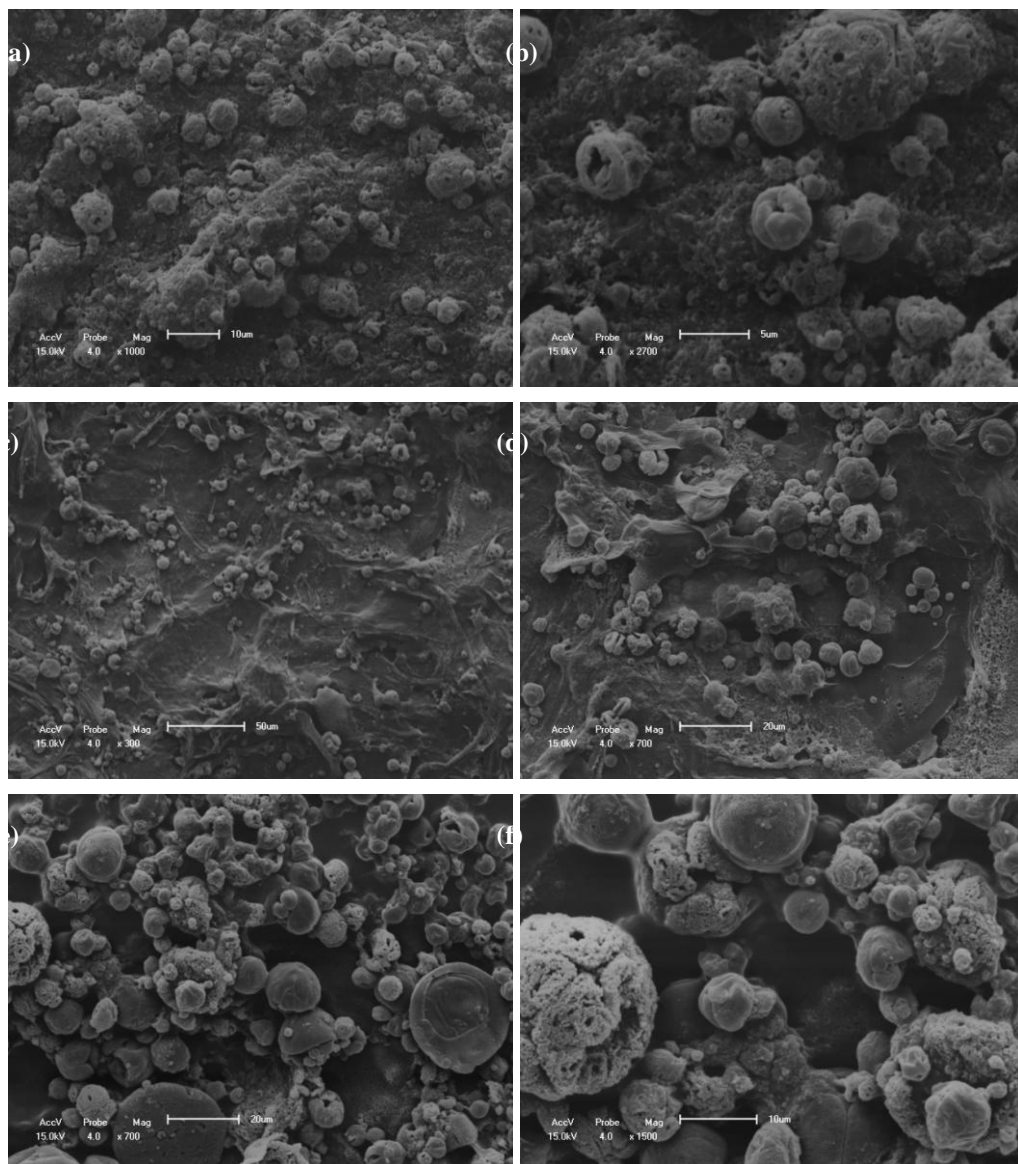


Figura 4.2 – Imagens de MEV. Nanoprecipitação de PMMA/Acetona a 30°C. (a) e (b) a 1%; (c) e (d) a 2% e (e) e (f) a 3%.

## 4.2 – Efeito da natureza do polímero na formação das partículas

No intuito de avaliar o efeito da natureza do polímero na formação das partículas, experimentos foram realizados com os polímeros PMMA ( $M_w \sim 120\text{kDa}$ ) e PCL ( $M_w \sim 14\text{kDa}$ ). Nesta avaliação, cada polímero foi solubilizado em um solvente específico e os resultados de DLS, bem como MET e MEV foram comparados. Dentre os solventes utilizados nesta análise incluem-se acetona, álcool n-propílico, acetato de etila/álcool etílico.

Como pode ser visto na Figura 4.3, o resultado da DTP para o PMMA (Exp. 14) apresentou característica bimodal, com picos em cerca de 200 e 1000 nm. A maior intensidade da DTP foi observada para o pico de 200 nm, indicando que uma grande quantidade das partículas encontra-se na região de menores tamanhos. No caso do PCL (Exp. 11), a DTP foi monomodal com o pico em aproximadamente 200 nm.

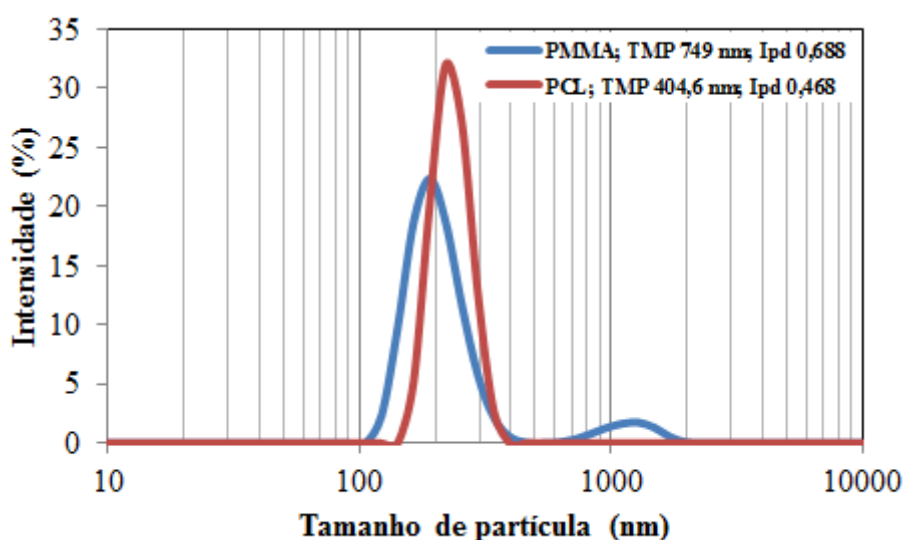


Figura 4.3 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,5 bar e 40 °C com solução de acetona em PMMA e PCL a 1% .

Comportamento mais significativo do efeito da natureza do polímero, do solvente e da temperatura sobre a formação das partículas está apresentado na Figura 4.4. Neste caso, a concentração do polímero na solução e a pressão de atomização foram iguais ao caso avaliado anteriormente (Figura 4.3). No entanto, o tipo de solventes e a temperatura foram distintos. Nota-se que a DTP para o PMMA (Exp. 15) resultou em partículas com tamanho médio em torno de 6000 nm. Em relação ao caso anterior (Figura 4.3), a temperatura foi reduzida em 10 °C. Portanto, como já discutido previamente, a diminuição da temperatura levou a formação de partículas maiores para o PMMA. Também, é possível discutir que a diferença do poder de

solubilidade da acetona (Figura 4.3) e da mistura álcool n-propanol+H<sub>2</sub>O (Figura 4.4) levou a um aumento significativo no tamanho das partículas geradas de PMMA e diminuição de tamanho para as de PCL. Além disso, a massa molecular do PMMA usado é quase 10 vezes maior que a do PCL, e tal propriedade pode ter sido relevante na produção de partículas maiores (LEGRAND *et al.*, 2007). No caso do PCL, suas cadeias não apresentam ramificações, o que possibilita um bom empacotamento e formação de partículas relativamente menores quando comparadas as partículas obtidas com PMMA. É possível observar que as partículas obtidas com PCL ficaram compreendidas entre a faixa de 120 a 500 nm.

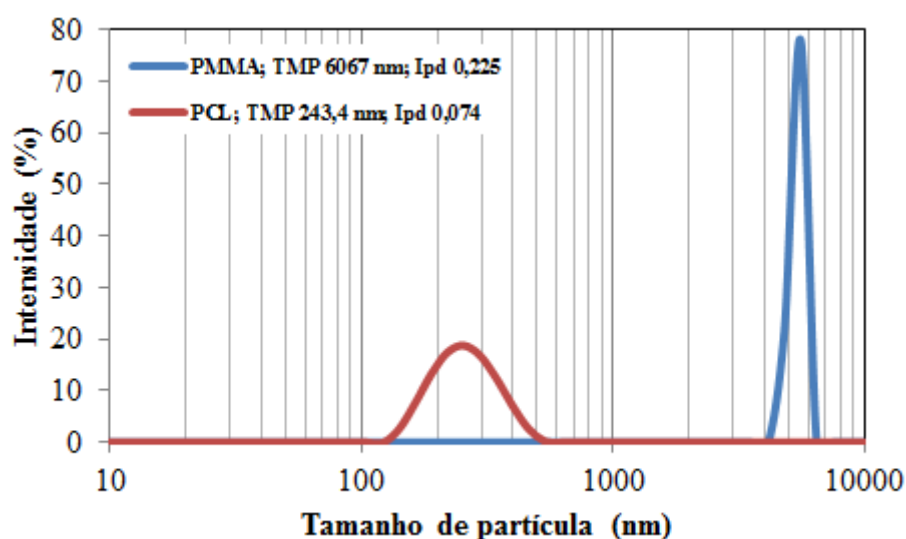


Figura 4.4 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,5 bar e 30 °C com solução de álcool n-propanol+H<sub>2</sub>O em PMMA e PCL a 1%.

No caso apresentado pela Figura 4.5, a concentração de polímero na solução é mantida em 1% e a temperatura é igual ao caso da Figura 4.3. No entanto, uma pressão mais baixa é praticada na atomização, o que pode conduzir a formação de gotículas com maior tamanho. Além disso, uma mistura de solventes (acetato de etila + álcool etílico) foi utilizada no caso da Figura 4.5, diferindo do solvente (acetona) empregado no caso da Figura 4.3. As mudanças nestes fatores levaram a um aumento no tamanho das partículas formadas, principalmente para o polímero PMMA (Exp. 13), o que corrobora com o fato de que a natureza do polímero e suas propriedades moleculares interferem significativamente na precipitação e formação das partículas.

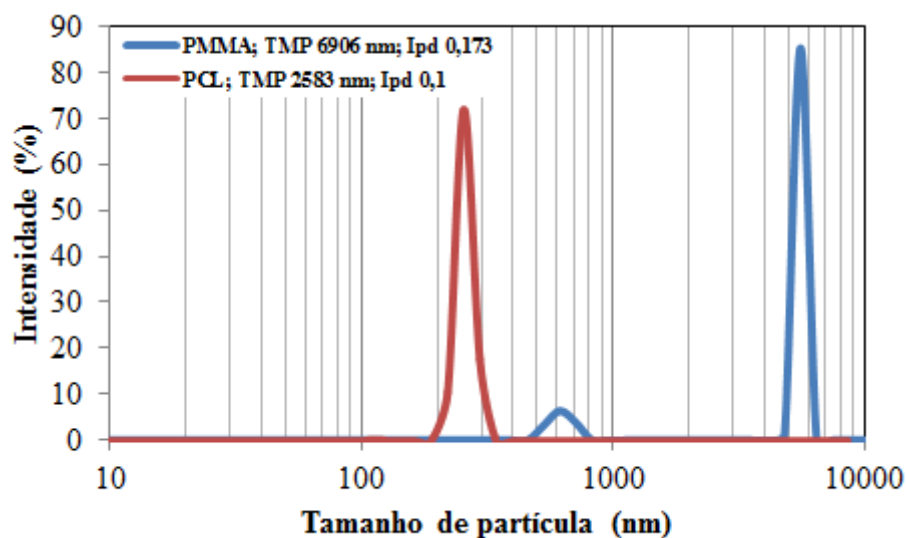
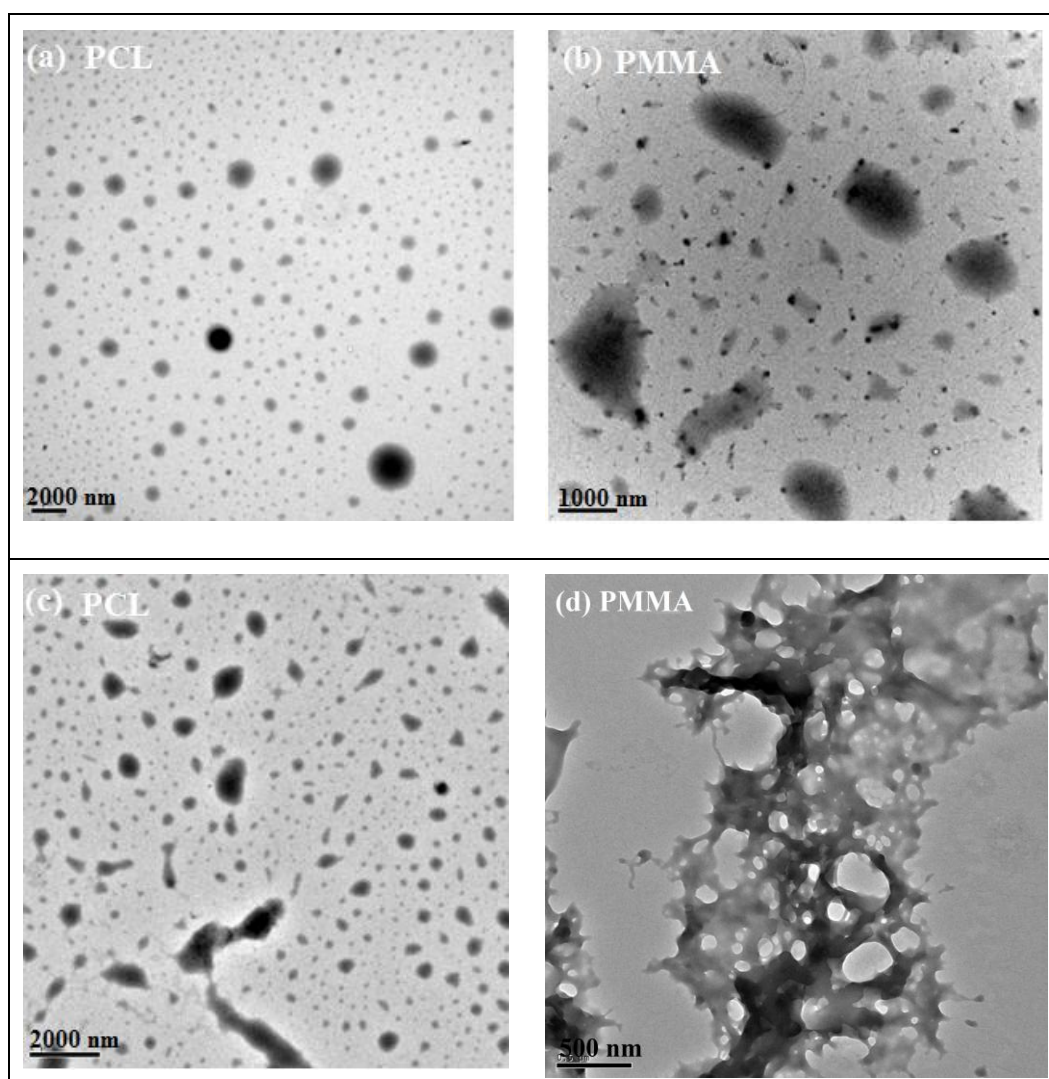


Figura 4.5 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras obtidas na nanoprecipitação por atomização a 0,25 bar e 40 °C com solução de acetato de etila + álcool etílico em PMMA e PCL a 1%.

As morfologias das partículas de PCL e PMMA formadas na nanoprecipitação foram analisadas por MEV e MET conforme apresentado nas Figuras 4.6 e 4.7. A Figura 4.6b apresenta a imagem das partículas obtidas pela nanoprecipitação da solução de PMMA em acetona. É possível notar uma maior heterogeneidade das partículas formadas, no que se refere tanto ao tamanho quanto à morfologia. Nas análises de DTP (Figura 4.3) os resultados demonstraram bimodalidade na curva, com uma população de tamanho médio aproximadamente igual a 200 nm e outra população com tamanho em torno de 1000 nm, resultado este confirmado na micrografia de MET da Figura 4.6b. Outro aspecto importante é que as partículas apresentaram uma característica de sombreamento contendo aparentemente fibrilas na superfície, o que demonstra a ocorrência de pontos de densidade molecular distintos. Tal fato pode estar associado à estrutura molecular do polímero e sua relação com às propriedades do solvente utilizado na solução polimérica. Comparativamente, a Figura 4.6a mostra as imagens das nanopartículas de PCL formadas nas mesmas condições experimentais das partículas de PMMA mostradas na Figura 4.6b. É possível notar que as partículas de PCL apresentam menores tamanhos de partículas e morfologia mais regular que as de PMMA, além de menos sombreamentos e deformações na superfície. Uma característica interessante é observada quando o solvente é alterado nas nanoprecipitações. A Figura 4.6c apresenta imagens obtidas pela nanoprecipitação da solução PCL (Exp.10) em álcool propílico+água, apresentando aspectos similares aos da Figura 4.6a. Desta forma, as partículas de PCL em álcool propílico+água não diferenciam significativamente das partículas obtidas de PCL em acetona. Já as partículas de PMMA obtidas em álcool propílico+água apresentaram

morfologia que não caracteriza exclusivamente a formação de partículas, mas sim a formação de arranjos não estruturados de nanofibras. Tal fato explica os resultados encontrados pelas análises de DLS, que resultaram em tamanhos de partículas da ordem de 6000 nm para o PMMA. Na verdade, os arranjos não estruturados de nanofibras apresentam um maior volume e, portanto, acabam gerando valores que não correspondem efetivamente a um tamanho de partícula. Outra característica importante e, normalmente, encontrada em grande parte das micrografias das partículas de ambos os polímeros está ilustrada na Figura 4.6e. Enquanto, a morfologia característica do PCL é de partículas com “fibrilas” superficiais que muitas das vezes estão interligadas, nas partículas de PMMA há uma ocorrência significativa de arranjos não estruturados de nanofibras (Figura 4.6d). Este aspecto pode ser atribuído, dependendo do solvente, tanto a estrutura das cadeias quanto a massa molecular dos polímeros envolvidos do estudo. Logo, o PMMA, por possuir maior massa molecular e grupos laterais em suas cadeias, tem uma tendência de dificuldades em formar partículas com morfologia regular e esférica na nanoprecipitação.





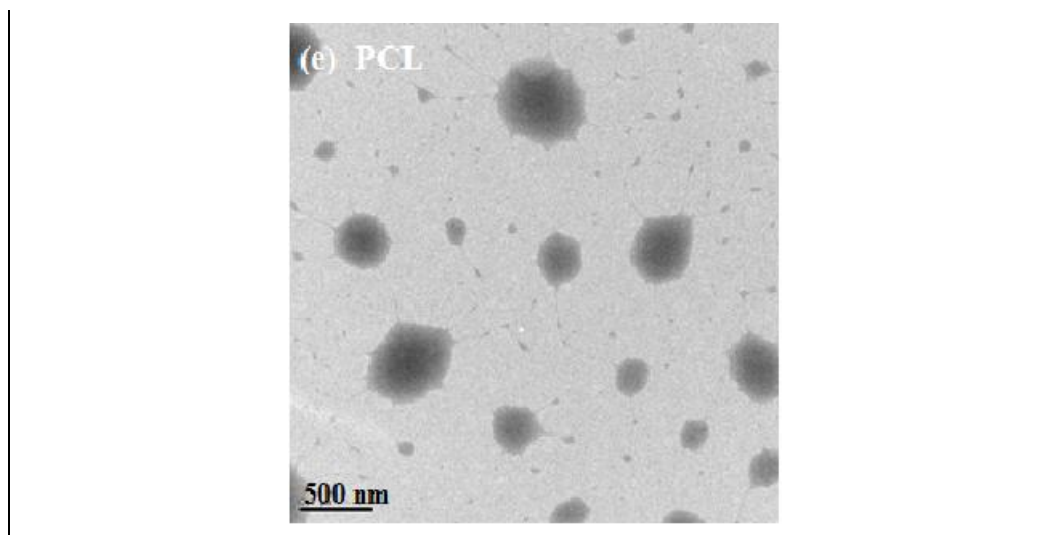


Figura 4.6 – Imagens de MET. Nanoprecipitação por atomização de solução de PCL e PMMA a 1% em: (a) e (b) acetona a 0,5 bar e 40 °C; (c) e (d) álcool n-propanol+H<sub>2</sub>O a 0,5 bar e 30 °C; (e) aspecto encontrado na maior parte das micrografias das partículas de PCL.

Adicionalmente, as nanoprecipitações de solução de PCL e PMMA em acetato de etila + álcool etílico foram comparadas também com micrografias de MEV, como mostra a Figura 4.7. É possível notar que as partículas de PCL (Figura 4.7a) apresentam morfologia mais regular que as de PMMA (Figura 4.7b) quando é usada a solução de acetato de etila+álcool etílico. As imagens de MEV permitem observar claramente, em perspectiva tridimensional, uma matriz de nanofibras não estruturadas formada pela precipitação do PMMA. Tais arranjos são de grande interesse prático pois apresentam características, como um diâmetro reduzido das fibras, um aspecto de alta razão de porosidade com pequeno tamanho de poros e uma superior resistência direcional. Desta forma, é possível afirmar que a técnica proposta no presente estudo é versátil devido a sua capacidade de produzir tanto partículas como nanofibras.



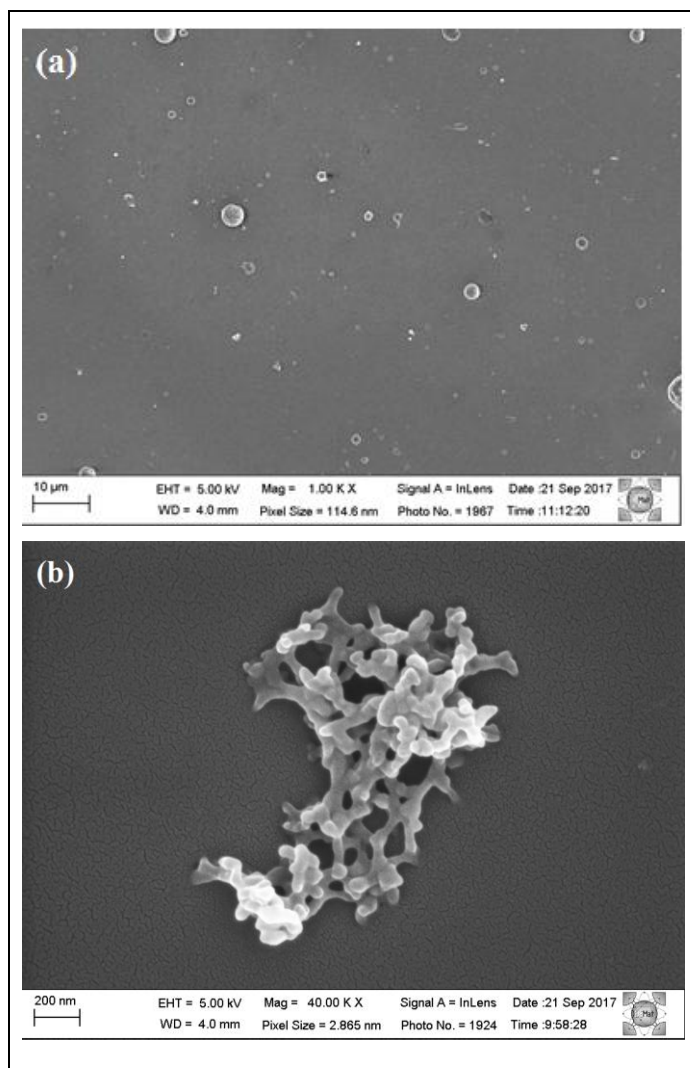


Figura 4.7 – Imagens de MEV. Nanoprecipitação de (a) PCL e (b) PMMA a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de acetato de etila+álcool etílico a 0,25 bar e 40 °C.

### 4.3 – Efeito da pressão de atomização na formação das partículas

Na avaliação do efeito da pressão de atomização da solução polimérica em relação à formação das partículas, os polímeros PCL e PMMA foram utilizados e as variáveis temperatura e concentração da solução polimérica foram mantidas constantes. Nesta avaliação, cada polímero foi solubilizado em um solvente específico e os resultados de DTP, bem como MET e MEV foram comparados. A acetona foi utilizada como solvente para solubilização do PCL e uma solução alcoólica de álcool isopropílico + água foi usada para o PMMA.

Como ilustrado nas Figuras 4.8 e 4.9, os resultados de DTP indicaram que a pressão de atomização apresenta uma influência relevante no tamanho das partículas. De acordo com Figura 4.8, o resultado da DTP para o PCL apresentou uma faixa maior de partículas compreendidas aproximadamente entre 120 e 700 nm, com duas populações e pico de 300 nm

para pressão de 0,25 bar (Exp. 16). Já para a DTP para pressão de 0,5 bar (Exp. 17), foi observada uma faixa estreita de partículas obtidas com pico de 200 nm. Desta forma, é possível observar que quanto maior a pressão de atomização, mais partículas são formadas com distribuição deslocada para a região de menores tamanhos.

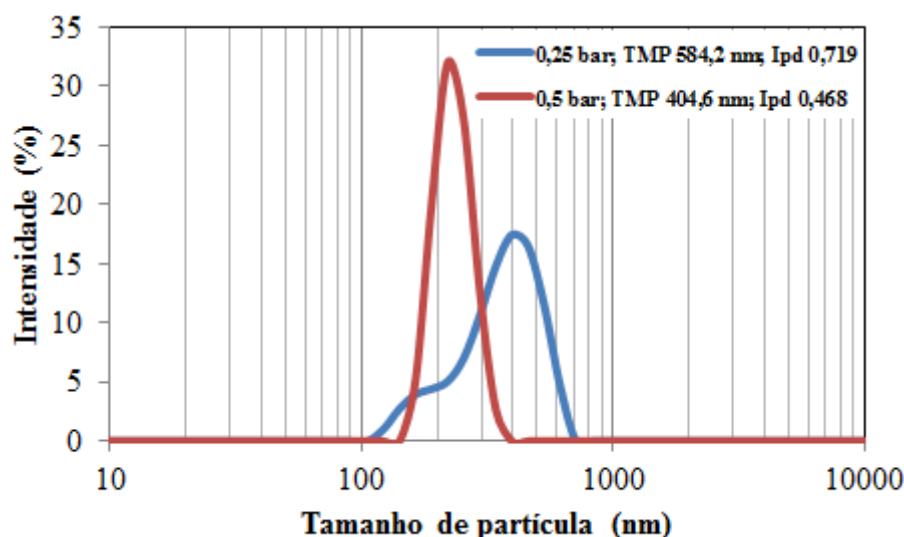


Figura 4.8 – Distribuições de tamanho de partículas para amostras de PCL a 1% em acetona com nanoprecipitação por atomização realizada a 0,25 e 0,5 bar e a 40 °C.

Um comportamento similar e mais pronunciado também ocorreu nos ensaios com PMMA. Como pode ser visto na Figura 4.9, os ensaios foram realizadas nas mesmas condições experimentais, mas em diferentes condições de pressão no atomizador (2 e 3 bar). O resultado da DTP para o PMMA apresentou faixas de tamanho estreitas para ambas as pressões, porém picos de aproximadamente 150 nm e 2000 nm para a pressão de 2 bar (Exp. 18) e abaixo de 200 nm para pressão de 3 bar (Exp. 19). Mais um vez, comprova-se que quanto maior a pressão de atomização, menores são as gotículas de solução polimérica adicionadas ao meio circulante e, por conseguinte, menores são as partículas obtidas ao final do processo de precipitação. Este efeito também pode ser analisado em Molpeceres *et al.* (1996) que avaliou a pressão de N<sub>2</sub> nas suas nanoprecipitações. É importante dizer que o sistema de atomização de solução polimérica de Molpeceres *et al.* (1996) foi usado dentro do líquido antisolvente, mesmo assim, o efeito da pressão foi considerado significativo no que se refere ao tamanho das partículas formadas.

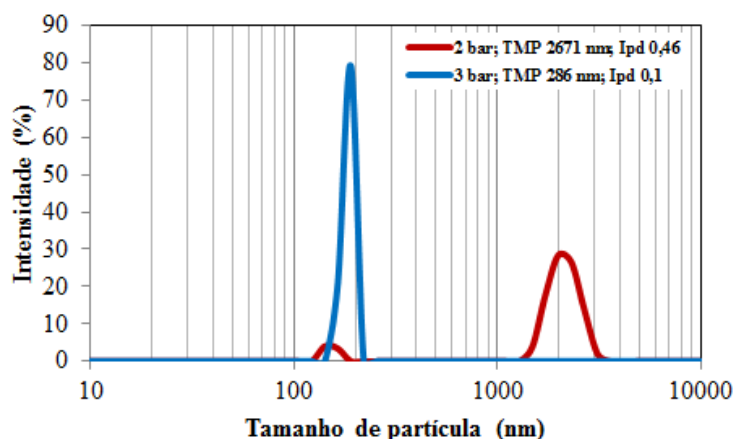


Figura 4.9 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PMMA a 0,5% obtidas na nanoprecipitação por atomização de álcool isopropílico/água a 2 e 3 bar a 10 °C.

A morfologia das partículas de PMMA e PCL formadas pela nanoprecipitação com atomização foram analisadas por MET e MEV. É possível observar nas imagens da Figura 4.10 que a nanoprecipitação da solução de PMMA em álcool isopropílico+água, conduzida na maior pressão de atomização (Figura 4.10d-f), gerou nanopartículas com tamanho inferior a 50 nm, enquanto que a nanoprecipitação da mesma solução polimérica conduzida em 2 bar resultou em nanopartículas na faixa de 200 a 500 nm (Figura 4.10a-c). Estes resultados estão de acordo com o que foi discutido anteriormente com os resultados de DTP, confirmando que quanto maior a pressão de atomização, menor é a partícula formada. É também possível notar que as partículas encontram-se bem dispersas e sem indícios de coalescência, embora tais ensaios experimentais tenham sido realizadas na ausência de estabilizante. Do ponto de vista da morfologia, nota-se que as partículas apresentam características de nanoesferas.

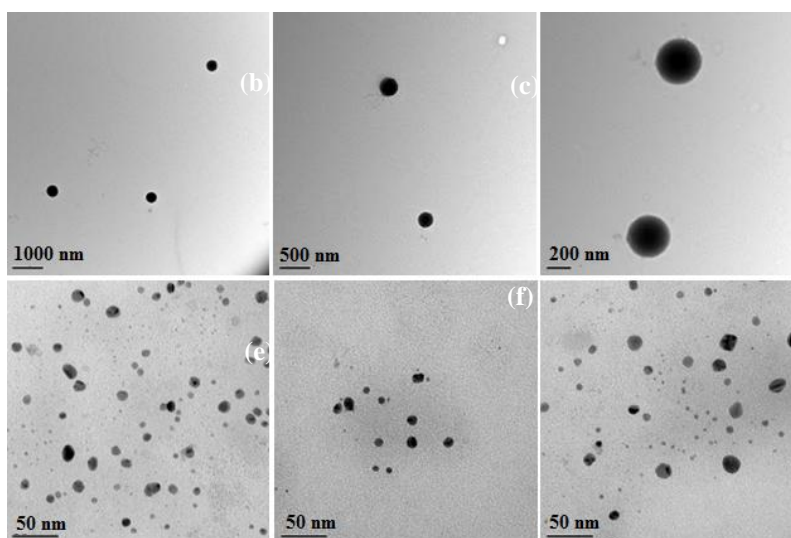


Figura 4.10 – Imagens de MET. Nanoprecipitação de PMMA a 0,5% em álcool isopropílico+água obtidas na atomização a: (a) a (c) 2 e (d) a (f) 3 bar a 10°C.

As Figura 4.11 e 4.12 apresentam imagens das partículas obtidas pela nanoprecipitação da solução de PCL em acetona. É possível notar uma maior heterogeneidade das partículas formadas, no que se refere tanto ao tamanho quanto à morfologia. Nas análises de DTP os resultados apresentaram duas populações, com uma população de tamanho médio aproximadamente igual a 150 nm e outra população com tamanho acima de 400 nm. Um comportamento análogo pode também ser verificado nas imagens de MEV (Figura 4.12). É possível notar que as partículas de PCL apresentam morfologia mais regular que as de PMMA. Provavelmente, isto se deve ao fato de que o solvente acetona deve apresentar uma afinidade diferente com o polímero, resultando em nanoprecipitações cujas partículas apresentam particularidades no que diz respeito às características morfológicas.

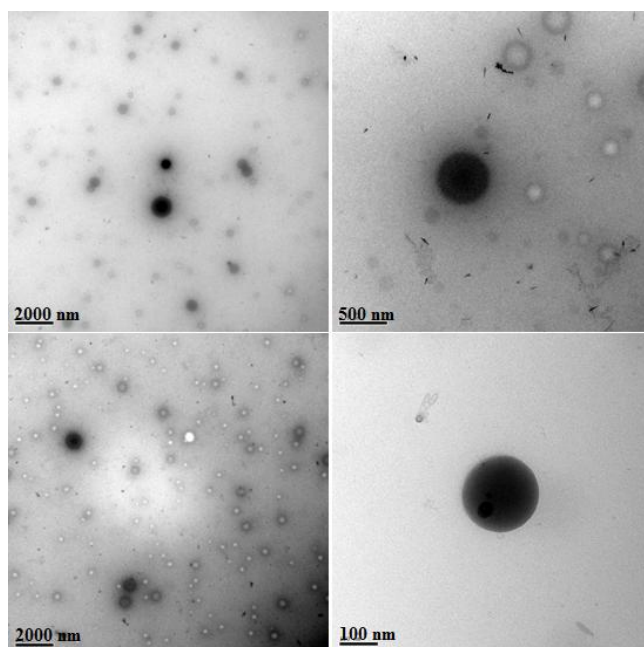


Figura 4.11 – Imagens de MET. Nanoprecipitação de PCL a 1% obtidas na atomização de acetona a 0,5 bar e 40 °C.

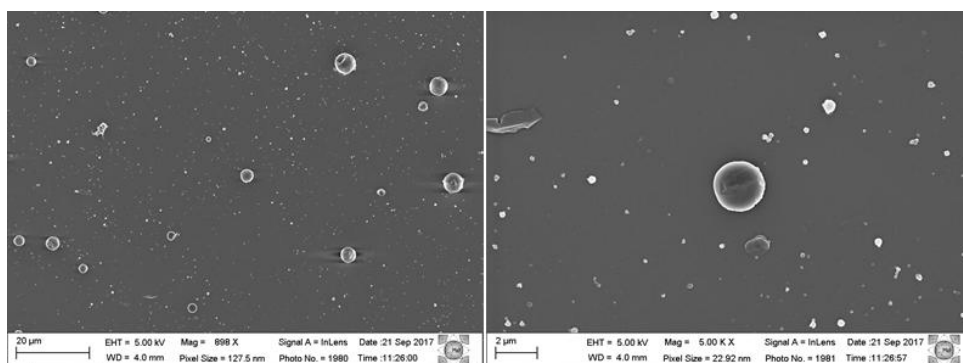
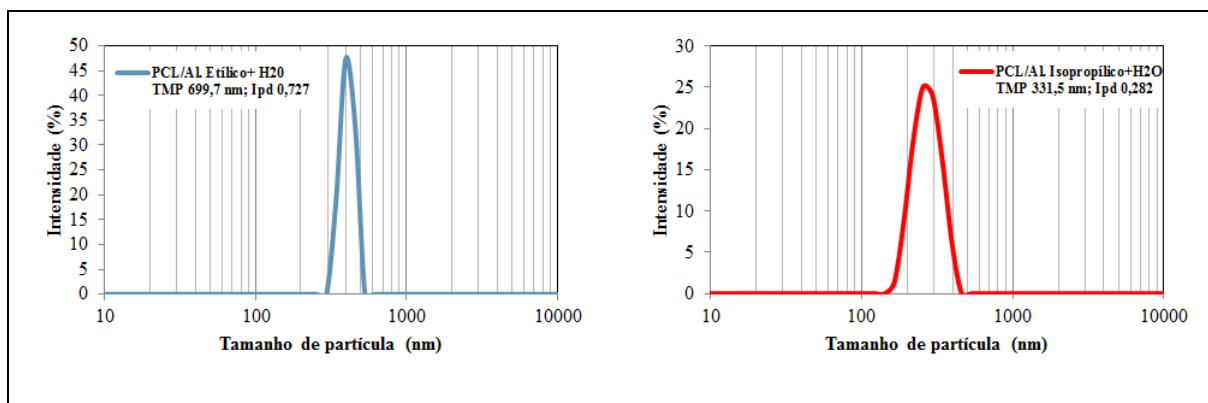


Figura 4.12 – Imagens do MEV. Nanoprecipitação de PCL a 1% obtidas na atomização de acetona a 0,25 bar e 40 °C.

#### 4.4 – Efeito do poder solvente na formação das partículas

Na avaliação do efeito do poder do solvente na formação das partículas, os ensaios foram realizados com diferentes solventes e/ou mistura de solventes que incluem acetona, álcool etílico+H<sub>2</sub>O, álcool isopropílico+H<sub>2</sub>O, álcool propílico+H<sub>2</sub>O, acetato de etila+álcool etílico, acetona+álcool etílico. Nesta análise, o PCL e o PMMA foram utilizados e variáveis como temperatura, concentração polimérica e pressão de atomização foram mantidas constantes. Nesta avaliação, cada polímero foi solubilizado em um solvente específico e os resultados de DTP foram comparados.

Como exibido na Figura 4.13, as DTP de amostras de PCL obtidas na nanoprecipitação por atomização em solventes utilizando soluções alcoólicas mostraram um comportamento aparentemente semelhante (Exp. 20 – 22), apresentando picos de intensidade bem próximos e tamanho de partículas na faixa 150 a 500 nm. Já a nanoprecipitação obtida utilizando a acetona como solvente (Exp. 23), apresentou uma DTP deslocada para a região de menores tamanhos de partícula quando comparada as outras DTPs. Isto se deve a miscibilidade dos solventes envolvidos com o líquido antissolvente (água+PVA), na qual as gotículas de solução polimérica é atomizada. Para os alcoóis solubilizarem o polímero, estes dependem da presença de moléculas de água para facilitar a abertura da cadeia a partir da interação do oxigênio da água e o hidrogênio do material polimérico (CANEVAROLOJR, 2010). Esta mesma presença de moléculas de água na solução polimérica pode promover uma resistência a difusão do solvente para o líquido antissolvente e, desta forma, deslocar as DTP dos alcoóis para as regiões próximas a 500 nm. Isto não acontece quando é usado a acetona, uma vez que os grupos carbonilas (C=O) facilitam tanto a solubilização como a difusão entre as fases (acetona/água) e, por isso, originam partículas de dimensões menores (BERNARDO; VESELY, 2007).



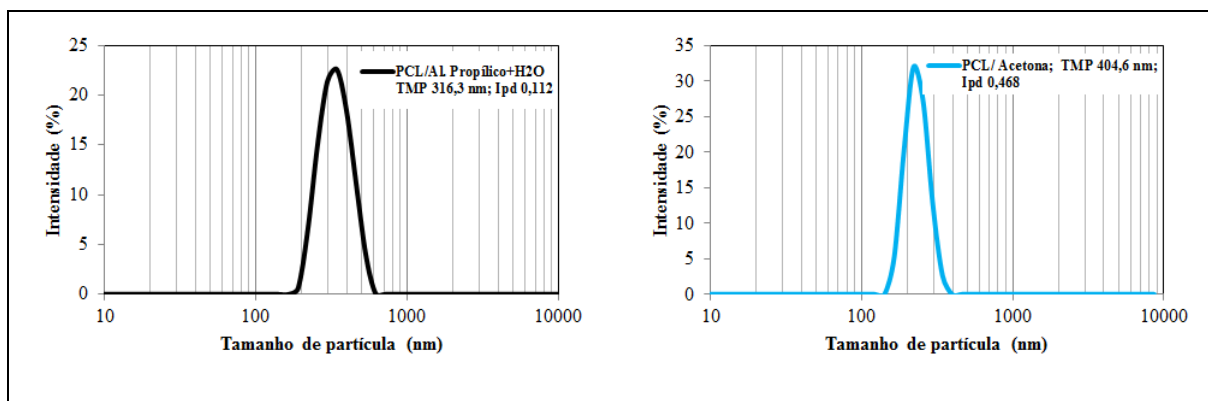


Figura 4.13 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PCL a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,5 bar e 40 °C.

Adicionalmente, foram realizados ensaios com mistura de solventes como apresentado na Figura 4.14. É possível observar que a presença de álcool etílico na formulação contribuiu de forma diferente. Ao misturar-se com acetato de etila, o álcool contribui na miscibilidade da mistura com a água do líquido antissolvente e, conseqüentemente, obtém-se partículas na faixa de 200 a 350 nm (Exp. 24). Vale lembrar que o acetato de etila tem uma baixa miscibilidade em água, o que pode acarretar na obtenção de partículas maiores que as apresentadas nesta DTP.

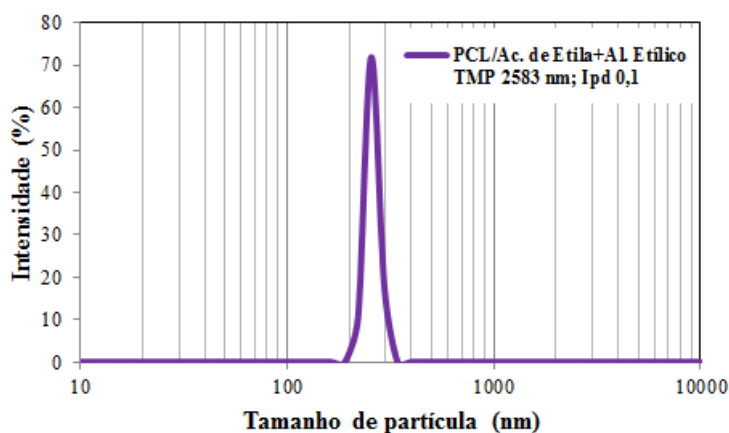


Figura 4.14 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PCL a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização com mistura de solventes a 0,25 bar e 40 °C.

Comportamento mais expressivo do poder solvente pode ser visto nos ensaios com o PMMA na presença dos mesmos solventes anteriores. Como observado na Figura 4.15, as DTP obtidas com solução alcoólica apresentaram partículas na região próxima a 5000 nm (Exp. 26 – 28). Já com acetona (Exp. 29), a DTP se limitou a região abaixo de 500 nm. Este comportamento corrobora com a discussão já apresentada sobre as interações moleculares envolvidas. É possível observar também a presença de bimodalidade nestas distribuições, característica esta bastante evidenciada com o uso de PMMA nas formulações. Tais



comportamentos podem ser analisados nos trabalhos de LEGRAND *et al.* (2007) e LEBOUILLE *et al.* (2014) que avaliaram o poder solvente em suas nanoprecipitações. Mediante este comportamento, imagens de MET foram realizadas para verificar a morfologia das partículas obtidas. Conforme as micrografias das Figuras 4.15 a e b, evidencia-se a formação de arranjos não estruturados de nanofibras, aspecto já comentado em tópico anterior e evidenciado nas nanoprecipitações usando PMMA. Nestes arranjos, pode-se observar núcleos esféricos pré-formados interligados em forma de fibras, as quais apresentam espaçamentos que variam entre 50 a 100 nm.

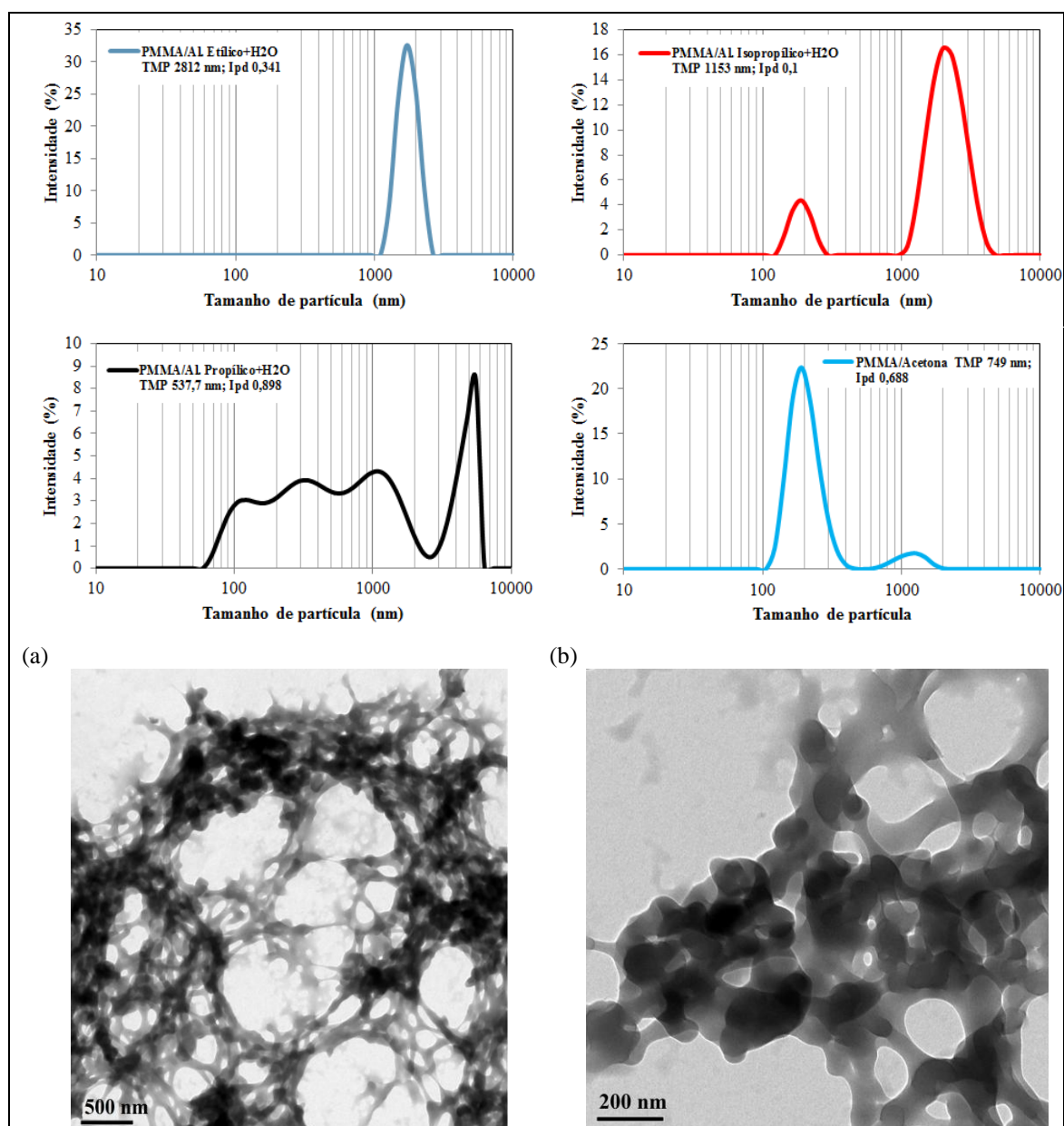


Figura 4.15 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PMMA a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,5 bar e 40 °C. Imagens de MET. (a) e (b) Nanoprecipitação de PMMA obtida na atomização de Isopropanol+H<sub>2</sub>O.

Também foram realizados ensaios com mistura de solventes (Exp. 30) nas mesmas condições experimentais e, mais uma vez, o álcool etílico contribuiu de forma distinta na obtenção das partículas. Na Figura 4.16, é possível evidenciar um comportamento análogo ao que foi encontrado com as DTPs para PCL.

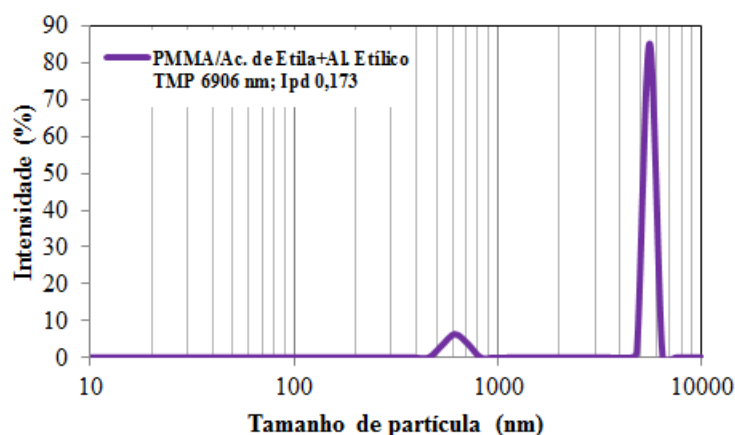


Figura 4.16 – Distribuições de tamanho de partícula de amostras de PMMA a 1% obtidas na nanoprecipitação por atomização de diferentes solventes a 0,25 bar e 40 °C.

## 4.5 – Avaliação da capacidade de encapsulamento usando o sistema de atomização

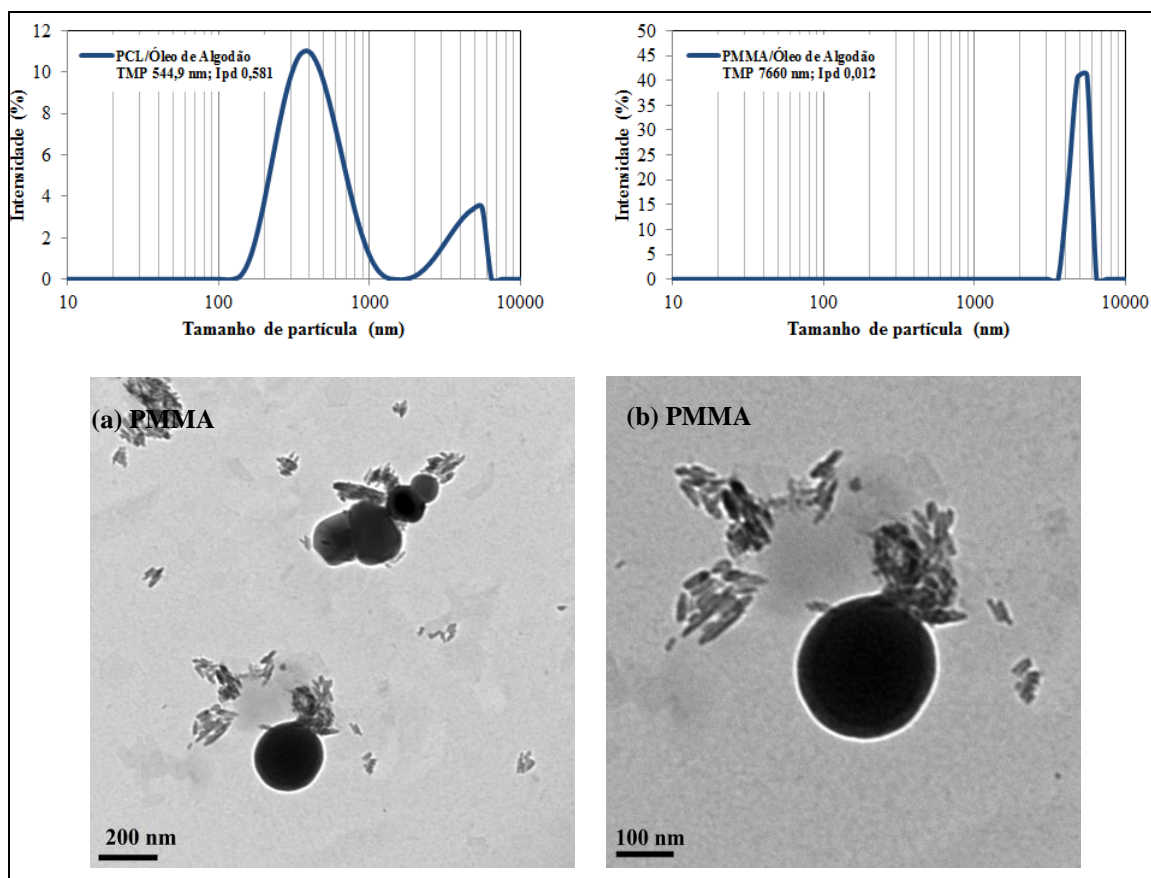
Para esta avaliação da capacidade de encapsulamento utilizando o sistema em estudo, ensaios experimentais (Tabela 3.2) foram realizados tendo como base as avaliações dos efeitos anteriormente já discutidos bem como a metodologia embregada nos trabalhos de LEE *et al.* (2005) e MORA-HUERTAS *et al.* (2012). Sendo assim, os experimentos foram realizados em condições específicas que incluem temperatura de meio circulante a 40 °C, pressão de atomização a 0,25 bar, concentração polimérica de 2% e a mistura de solventes utilizada na solubilização do polímero foi acetona + álcool etílico na proporção 3:1.

### 4.5.1 – Nanopartículas poliméricas com óleo de algodão

Inicialmente, as partículas de PMMA e PCL contendo óleo de algodão foram caracterizadas em DLS. Na Figura 4.17, é possível observar distribuições distintas para cada polímero. Nas partículas de PMMA (Exp.31), nota-se uma DTP monomodal com um pico próximo a 5000 nm localizada em uma faixa de tamanho entre 3500 nm e acima de 5000 nm. Já as partículas de PCL (Exp. 32), apresentaram uma bimodalidade com picos de aproximadamente 450 nm e 5000 nm. Desta forma, pode-se dizer que o ensaio com PCL obteve partículas mais heterogêneas e em menor número quando comparadas as partículas de PMMA.



As partículas também foram caracterizadas por MET. De acordo com as imagens da Figura 4.17(a-b), constata-se a presença de um aspecto de tonalidade escura dentro das partículas de PMMA (ZHAO *et al.*, 2014). Isto se deve a massa molecular do óleo. Massa muito maior que a do polímero e que fica evidenciada neste tipo de micrografia eletrônica. Aspecto semelhante é encontrado nas partículas de PCL da Figura 4.17 (c-d), a qual constata-se tal tonalidade de forma evidente (GUINEBRETIÈRE *et al.*, 2002; MILADI *et al.*, 2015; NORONHA *et al.*, 2013). Outra característica importante que condiz com as DTPs mencionadas anteriormente, é a heterogeneidade das partículas de PCL. Vale destacar também que estas partículas, além de apresentar óleo no núcleo da esfera, apresentaram o mesmo óleo aderido à superfície das partículas. Isto pode ser observado na Figura 4.17c.



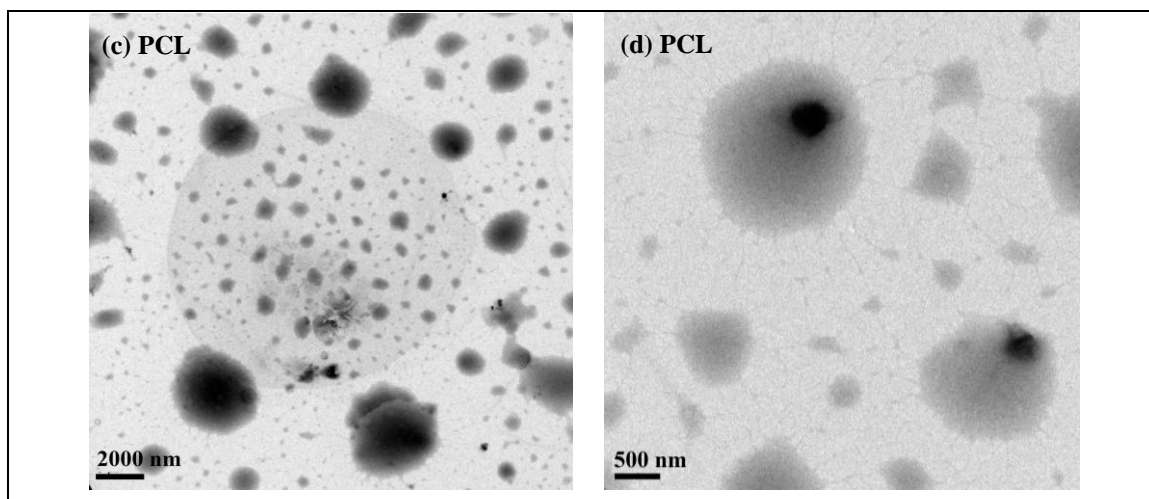


Figura 4.17 – DTP e imagens de MET das partículas de (a e b) PMMA e (c e d) PCL contendo óleo de algodão.

Adicionalmente, as amostras com óleo foram submetidas a análise em FTIR com o objetivo de aferir o encapsulamento do óleo de algodão nas partículas de polímero obtidas na nanoprecipitação. Vale salientar que a espectroscopia na região do infravermelho médio tem extensa aplicação na identificação dos compostos.

A Figura 4.18 mostra os espectros de infravermelho para amostras com diferentes compostos antes e depois do encapsulamento. Como observado nos espectros, pode-se ver a presença de óleo nestas amostras, de acordo com a absorção de grupos vinila ( $C=C$ ) que ocorrem acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , o que indica que a superfície apresenta insaturações provenientes provavelmente de moléculas de óleo adsorvidas na amostra com PMMA. Espectros análogos podem ser observados na Figura 4.19, a qual apresenta bandas de absorção de óleo adsorvidas na amostra com PCL. Estudos com encapsulamento de óleos tem sido realizados e espectros similares podem ser encontrados no trabalho de MORA-HUERTAS *et al.* (2012).

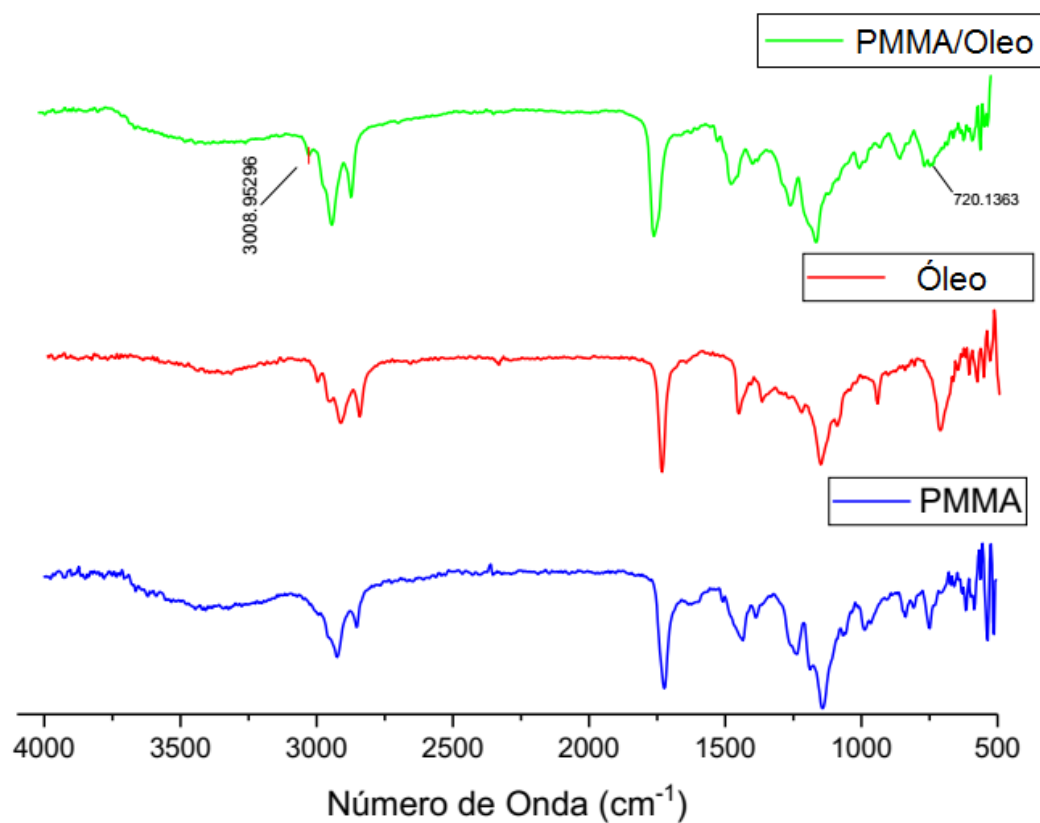


Figura 4.18 – Espectros de FTIR característicos de PMMA/Óleo, Óleo de algodão e PMMA.

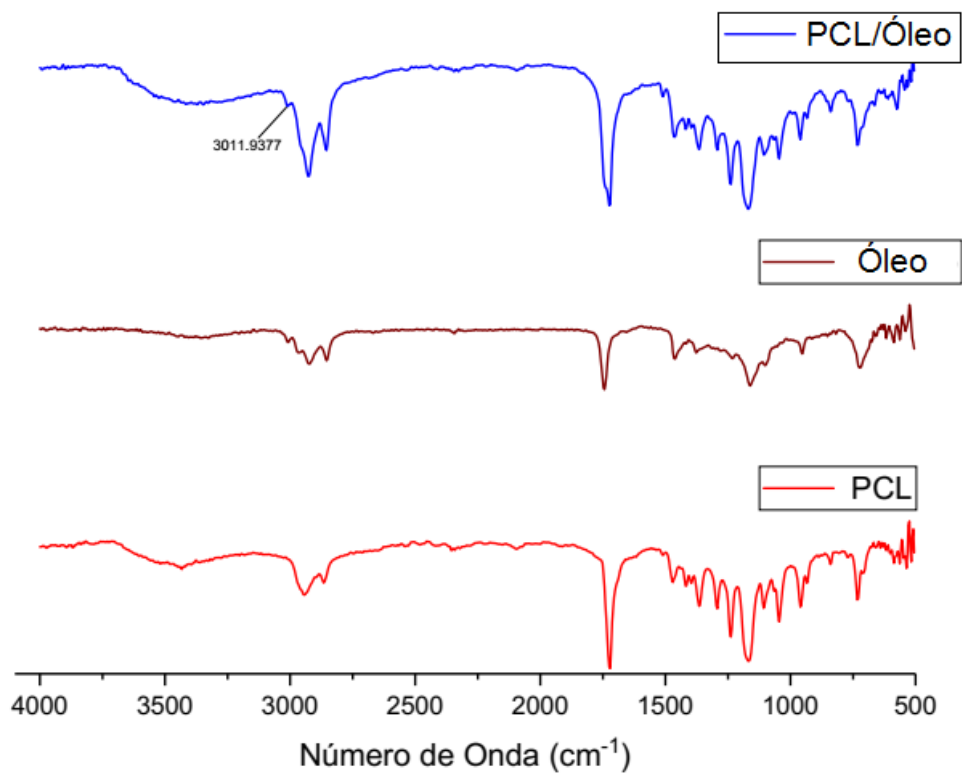
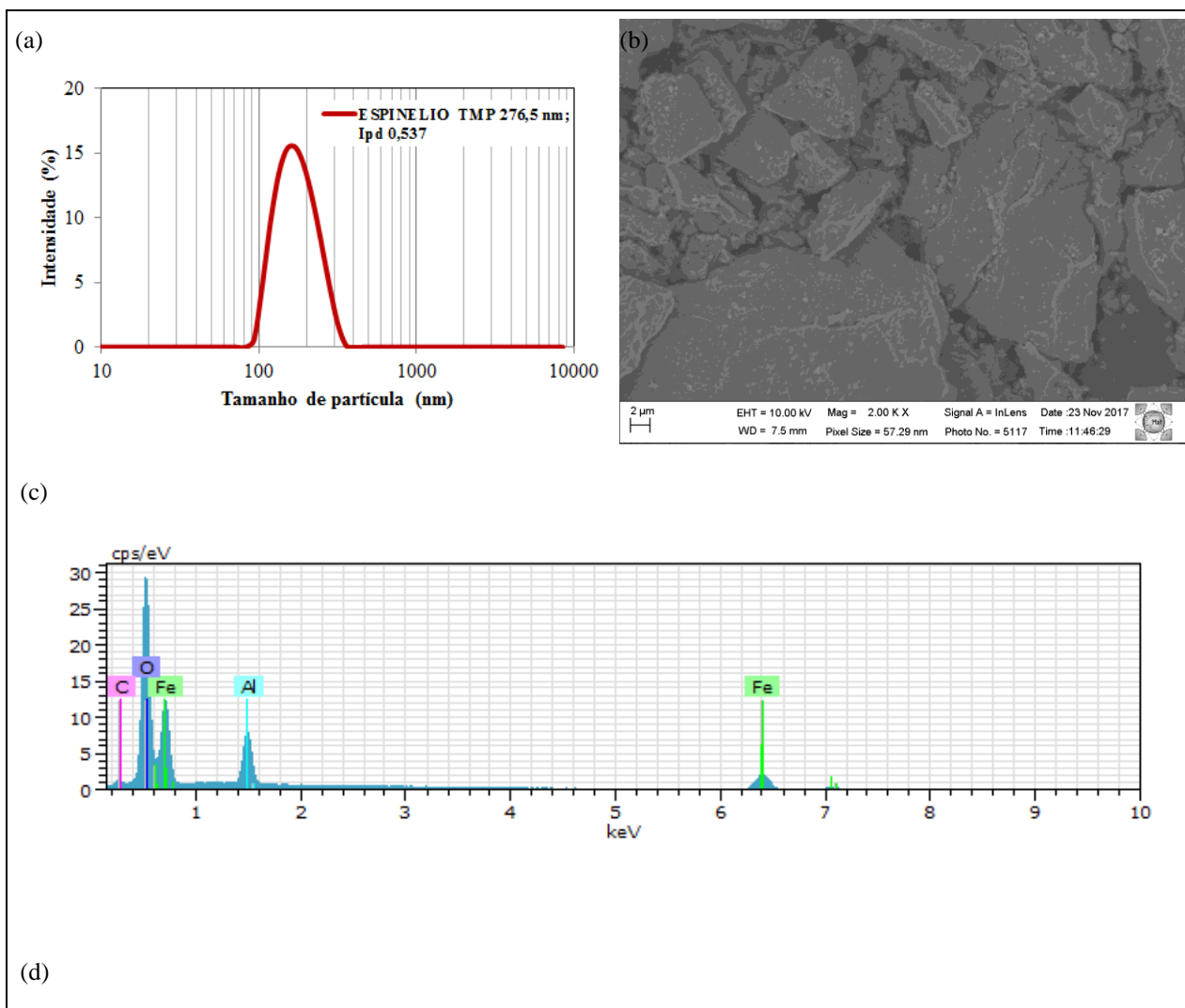


Figura 4.19 – Espectros de FTIR característicos de PCL/Óleo, Óleo de algodão e PCL.

#### 4.5.2 – Nanopartículas poliméricas com material ferromagnético

Antes do processo de nanoprecipitação, uma amostra do material ferromagnético puro foi analisada em DLS, MEV-FEG e DRX como mostra a Figura 4.20. As partículas de aluminato de ferro apresentaram uma DTP (Figura 4.20a) na faixa de 100 nm a 350 nm. Um pouco abaixo do tamanho de partículas que será reportado neste estudo. Por outro lado, na micrografia, pode-se observar a presença de aglomerados e morfologia totalmente irregular. Fato já esperado, uma vez que se trata de um material com propriedades magnéticas. Além disso, foi realizada a análise de EDS desta amostra (Figura 4.20c), que demonstrou em picos espectrais a presença de ferro e alumínio e, conseqüentemente, as propriedades magnéticas do aluminato. Vale salientar que esta amostra apresenta 91,2% de óxido de ferro e alumínio ((Fe<sub>0,8</sub> Al<sub>0,2</sub>)(Al<sub>1,8</sub>Fe<sub>0,2</sub>)O<sub>4</sub>) (aluminato de ferro) e traços de fase secundária de hematita ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), como pode ser visto no difratograma da Figura 4.20d quando comparado com suas fichas catalográficas JCPDS de números 89-1693 e 33-0664 contidas no Anexo I.



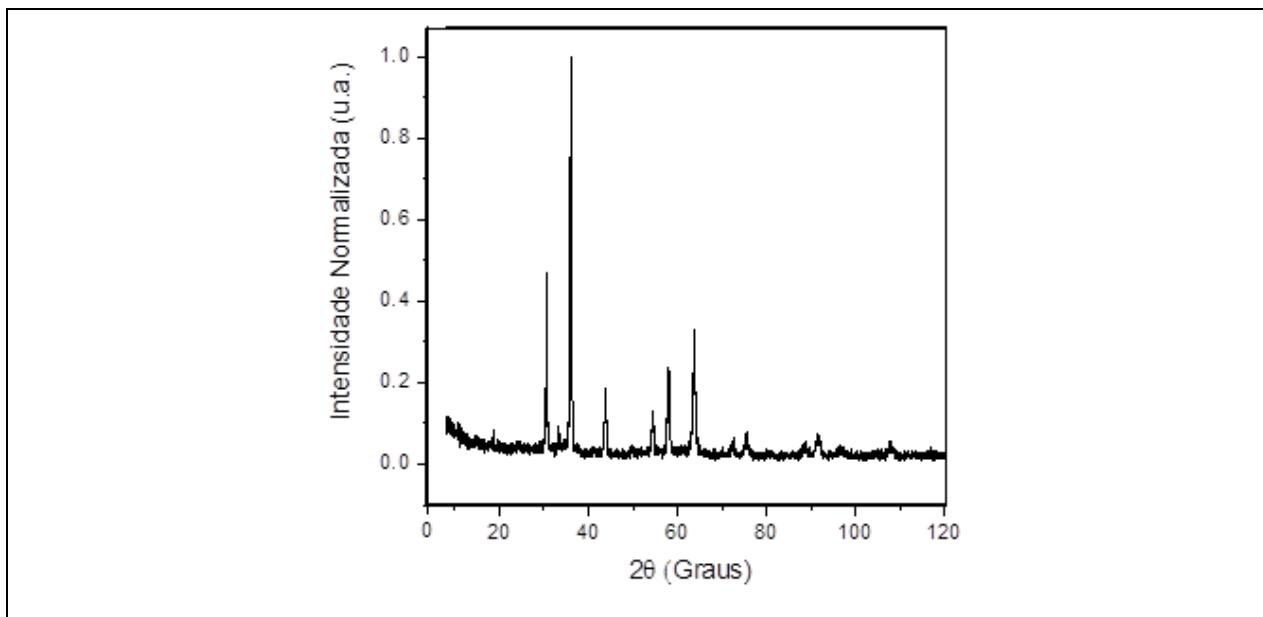


Figura 4.20 – (a) DTP do aluminato de ferro; (b) imagem de MEV-FEG com (c) EDS e (d) DRX das partículas de aluminato de ferro.

Posteriormente, as partículas de aluminato de ferro foram adicionadas à solução polimérica e atomizada em meio circulante. Ao final do ensaio, análises de DLS e MEV-FEG foram realizadas, sendo os resultados apresentados na Figura 4.21. Conforme a Figura 4.21a, as partículas de PCL (Exp. 34) contendo aluminato de ferro apresentaram uma DTP com duas populações em faixas bem distintas. Uma próxima a faixa de 250 nm a 600 nm e outra, com menor intensidade, próxima 5000 nm. Pode-se observar nesta distribuição um leve deslocamento das partículas para tamanhos acima de 500 nm quando se compara com a DTP da Figura 4.20a. É notório também a presença de partículas acima de 5000 nm. Este comportamento era esperado, já que as partículas formadas contêm um material ferromagnético com alta tendência de formar aglomerados.

Para analisar morfologicamente e aferir a existência de material ferromagnético nas partículas formadas, amostras foram submetidas a MEV-FEG com EDS. Como ilustrado na Figura 4.21(b), as partículas de PCL apresentaram morfologia aparentemente esférica com tamanho condizente com a DTP já mencionada. Esta mesma amostra também foi submetida a energia de dispersão em raio-x (Figura 4.21d) que resultou em picos espectrais de ferro semelhantes aos da Figura 4.20c. É importante dizer que o pico acentuado de ouro nesta dispersão é proveniente da metalização. Não faz parte do material em análise. Usando esta técnica de dispersão, foi realizado o mapeamento de ferro (Fe) nas partículas como mostra a Figura 4.21c, e, como esperado, houve a constatação deste material na amostra.

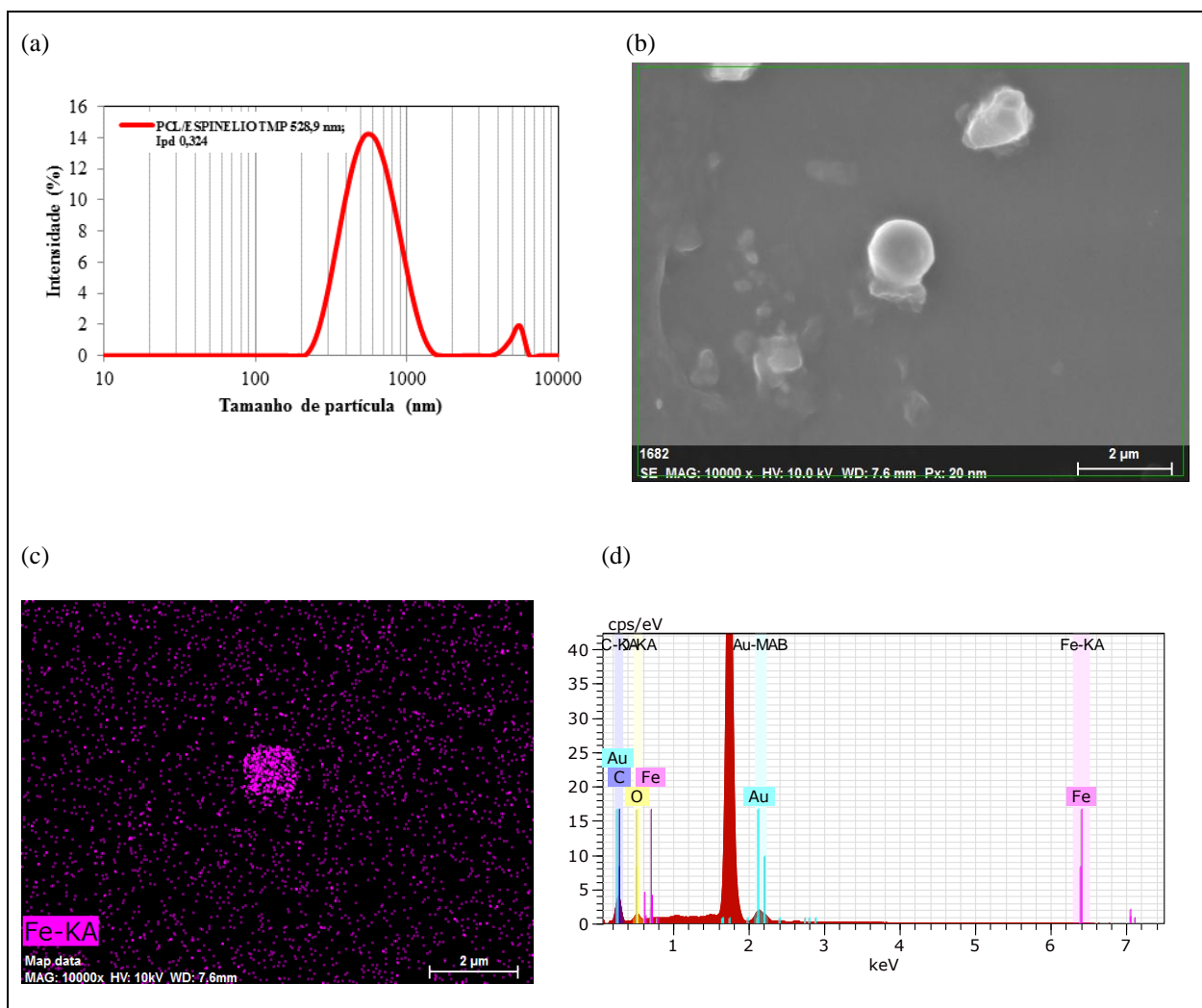


Figura 4.21 – (a) DTP e (b) imagens MEV-FEG com (c e d) mapeamento e picos espectrais obtidas por EDS das partículas de aluminato de ferro encapsulado em PCL.

Foi realizada a análise de DRX para identificação de estrutura cristalina presente na amostra. As posições e intensidades relativas dos picos no espectro permitem identificar a estrutura do aluminato presente nas partículas de PCL. A Figura 4.22 mostra o comparativo de difratogramas de DRX para a amostra contendo nanopartículas poliméricas de aluminato e aluminato férrico puro. O espectro de Raios-X da amostra de aluminato mostra picos de difração com maior intensidade exatamente em  $2\theta = 30,752^\circ$ ;  $36,230^\circ$ ;  $44,047^\circ$  e  $64,053^\circ$ , iguais aos da amostra contendo a combinação PCL/ESPINÉLIO. Portanto, é possível dizer que foram obtidas partículas encapsuladas de material ferromagnético usando a técnica em estudo. Vale destacar também a presença de material amorfo no trecho  $2\theta$  de 10 a 30, proveniente ao material polimérico (PCL) presente na amostra em análise.

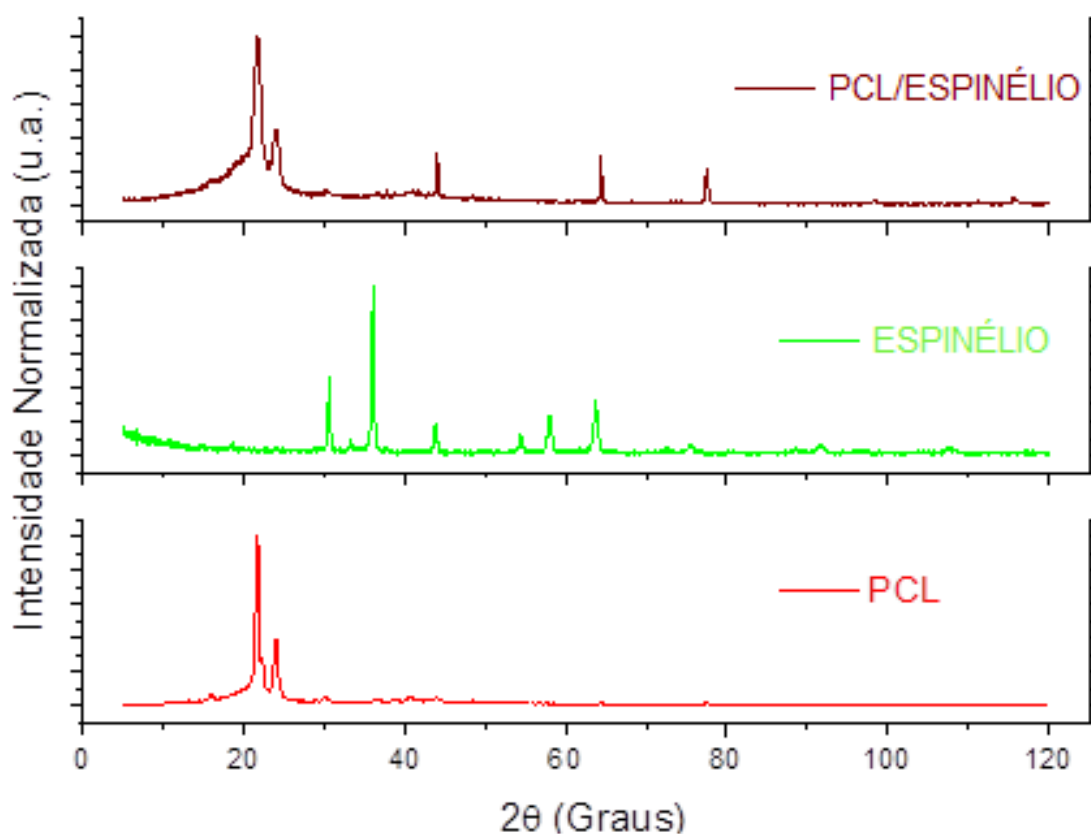


Figura 4. 22 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PCL contendo aluminato e do aluminato puro.

Já as partículas de PMMA (Exp.33) contendo aluminato, apresentaram uma distribuição bimodal com duas populações em faixas bem próximas e mais deslocadas para região de menores tamanhos quando comparadas as partículas de PCL. A primeira faixa entre 100 nm a 640 nm e a outra, com menor intensidade, acima de 500 nm (Figura 4.23a). Assim como as partículas de PCL, as de PMMA também apresentaram morfologia aparentemente esférica com tamanho condizente com a sua DTP. Esta mesma amostra também foi submetida a energia de dispersão em raio-X (Figura 4.23 c e d) que resultou em picos espectrais de ferro semelhantes aos da Figura 4.20c. Adicionalmente, usando esta técnica de dispersão, foi realizado o mapeamento de ferro (Fe) nas partículas.



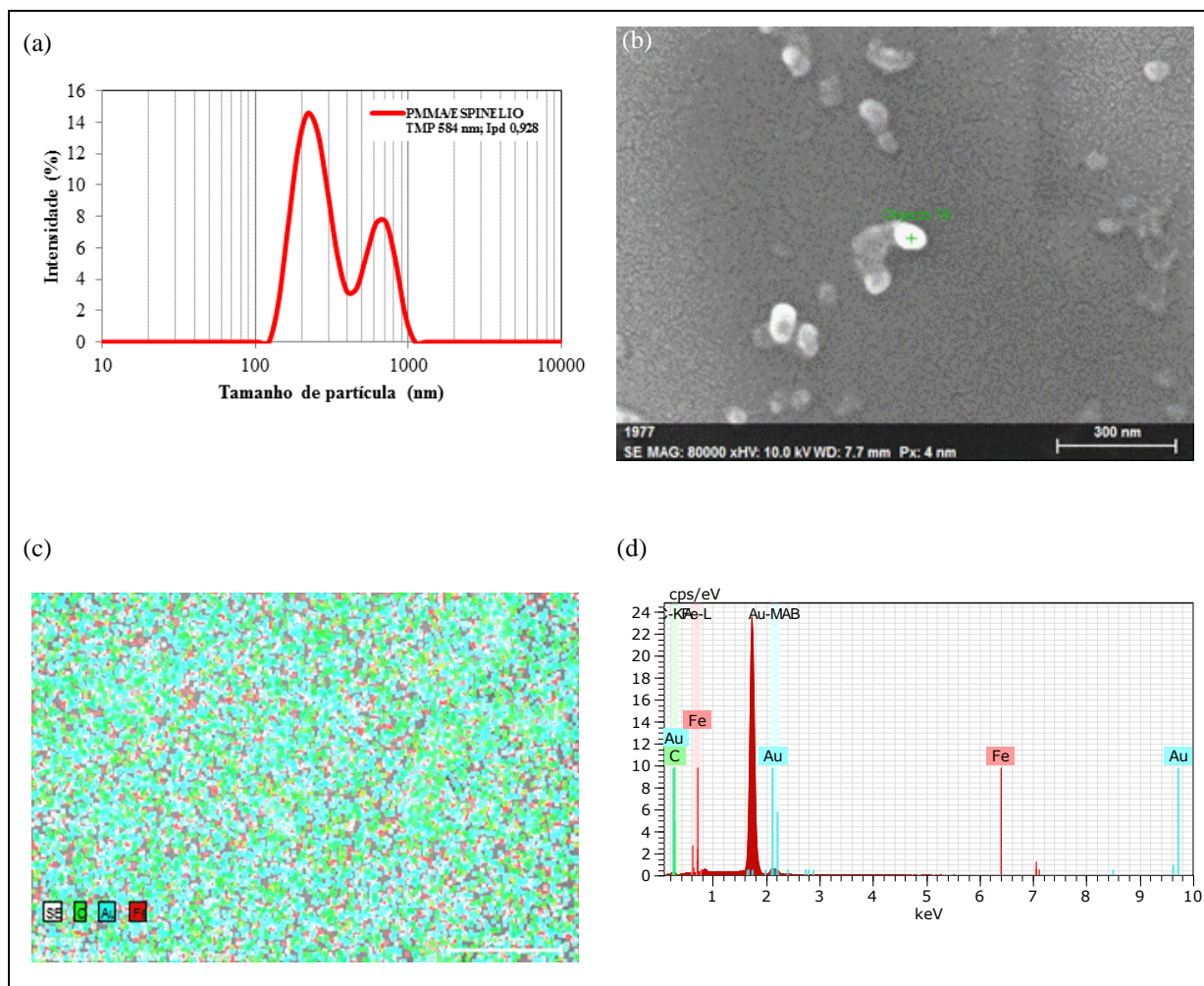


Figura 4.23 – (a) DTP e (b) imagens MEV-FEG com (c e d) mapeamento e picos espectrais obtidos por EDS das partículas de aluminato encapsulada em PMMA.

Da mesma forma como foi feito com as partículas de PCL, as partículas de PMMA contendo aluminato foram analisadas em DRX e comparados com o difratograma do material ferromagnético puro. É possível observar os mesmo picos espectrais do aluminato na amostra polimérica, mesmo com a sobreposição de alguns picos do aluminato de ferro na amostra. Possivelmente, isto se deve a presença de material polimérico ao redor do aluminato. A Figura 4.24 mostra este comparativo e, portanto, pode-se dizer que foi possível obter partículas de PMMA encapsuladas de material ferromagnético usando a técnica em estudo, porém com o a aluminato mais disperso no material polimérico. Outra característica semelhante ao difratograma anterior, é a identificação de material amorfo na amostra proveniente do polímero (PMMA).



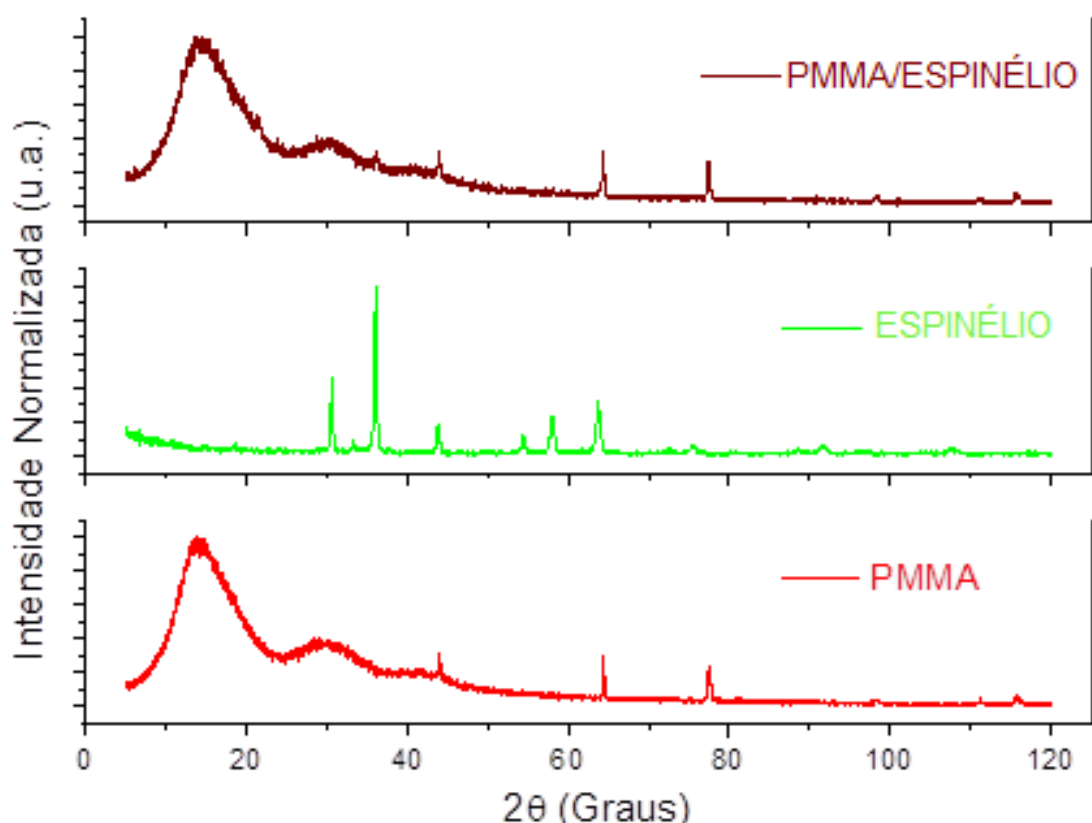


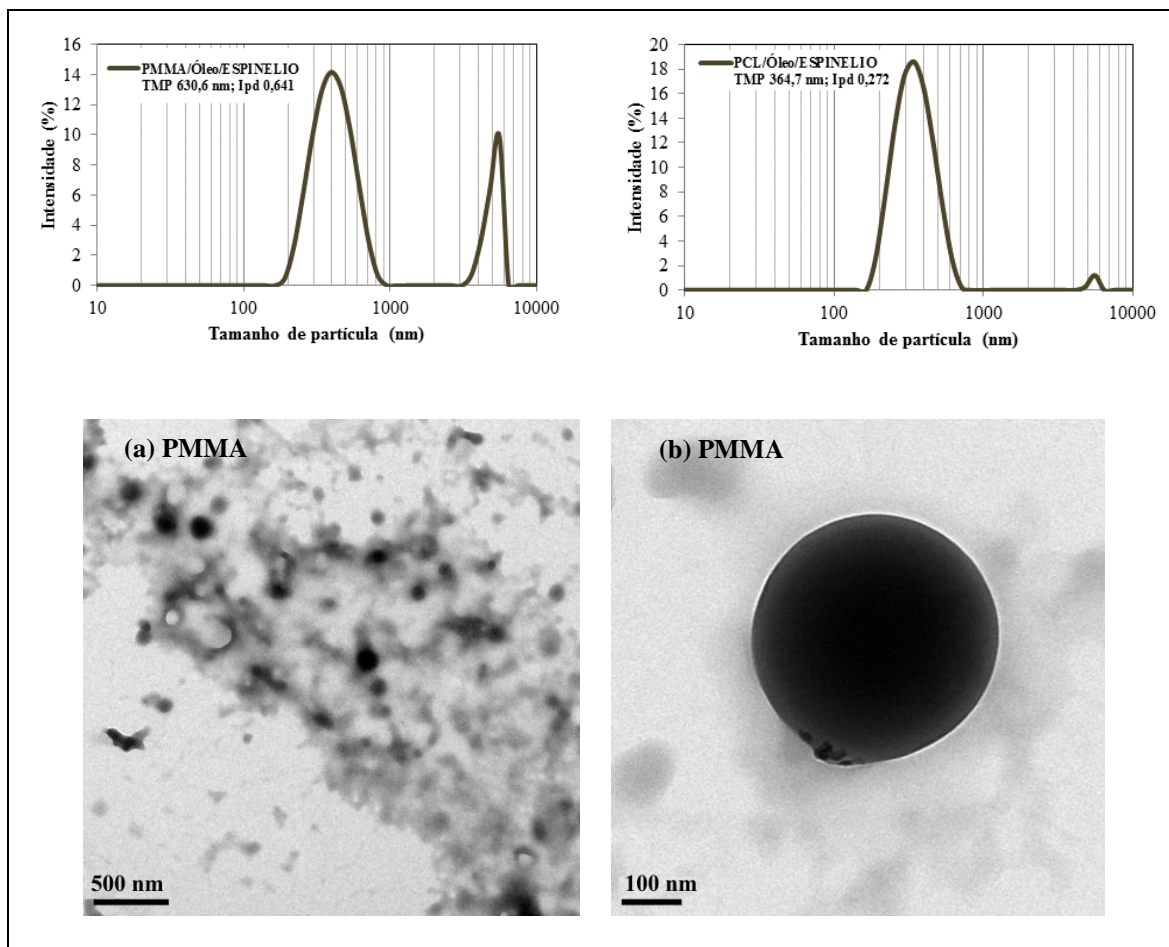
Figura 4.24 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PMMA contendo aluminato e do aluminato puro.

#### 4.5.3 – Nanopartículas poliméricas com óleo de algodão+material ferromagnético

Após os resultados obtidos com encapsulamento de óleo de algodão e o aluminato de ferro separadamente, foi realizado mais dois ensaios no intuito de observar partículas contendo ambos os materiais, conforme a Tabela 3.2. Assim como os demais resultados, as amostras foram caracterizadas em DLS, Microscopia eletrônica (MET), FTIR e DRX com o objetivo de avaliar tanto o tamanho quanto a morfologia e a possibilidade de encapsulamento simultâneo de ambos os materiais. De acordo com as DTP's apresentados na Figura 4.25 de ensaios com PMMA (Exp. 35) e PCL (Exp. 36), observa-se um comportamento semelhante no que se refere a tamanho de partícula. Ambos apresentam bimodalidade com picos de aproximadamente 400 nm e 5000 nm, porém com intensidades distintas. Novamente, picos de 5000 nm se fizeram presentes nas distribuições com o material ferromagnético. Característica já discutida no tópico anterior e que se deve a formação de aglomerados.

Morfológicamente, como ilustrado na Figura 4.25, as partículas de ambos os polímeros apresentaram forma aparentemente esféricas, porém com algumas peculiaridades. Enquanto as partículas com PMMA (Figura 4.25 a-b) apresentaram um aspecto escuro acentuado devido a presença de óleo no seu núcleo, as partículas de PCL (Figura 4.25 c-d) apresentaram um

aspecto claro na parte externa e um aspecto escuro na parte inferior desta partículas, aspecto corroborado pela presença de óleo no núcleo destas esferas. Outro aspecto semelhante encontrado nas partículas dos polímeros é a presença de aluminato ferroso aparentemente na superfície das esferas. Portanto, a princípio, podemos dizer que foi possível obter partículas carregadoras usando o sistema de atomização com potencial de carregamento de algum fármaco com propriedades magnéticas.



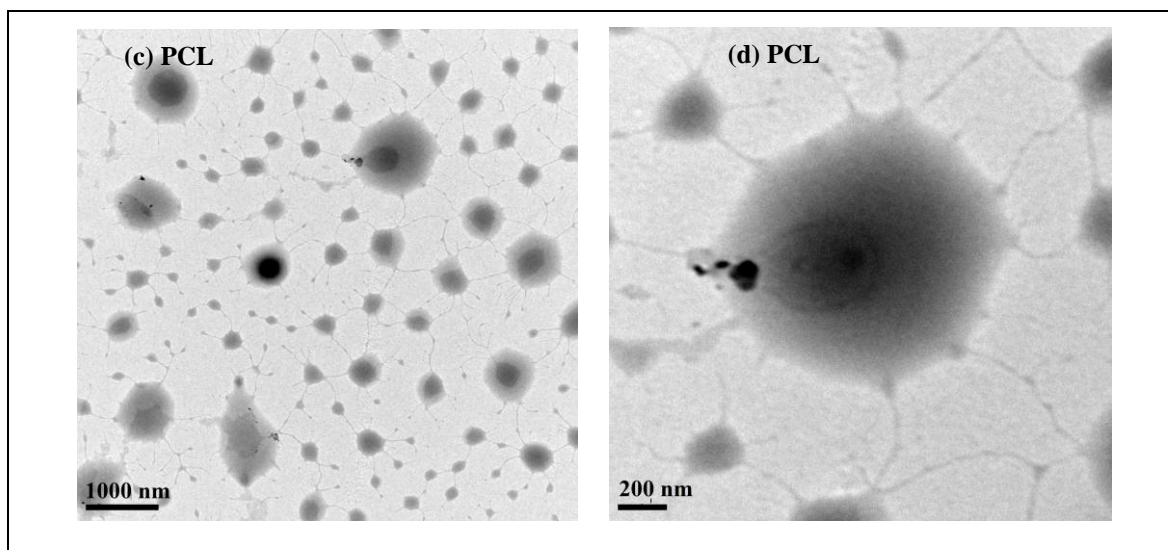


Figura 4.25 – DTP e imagens de MET das partículas de (a e b) PMMA e (c e d) PCL contendo óleo de algodão e aluminato de ferro.

Adicionalmente, as amostras também foram submetidas a análise em FTIR com o objetivo de aferir o encapsulamento tanto do óleo de algodão bem como aluminato ferroso nas partículas de polímero obtidas na nanoprecipitação. Vale destacar que a espectroscopia na região do infravermelho baseia-se no fato de que as ligações químicas das substâncias têm frequências de vibrações específicas, as quais correspondem aos níveis de energia da molécula chamados de níveis vibracionais. Quando esta oscilação entra em ressonância com a frequência da radiação incidente, ocorre a absorção desta. Sendo assim, as figuras abaixo mostram os espectros de infravermelho para amostras com diferentes materiais antes e depois do encapsulamento. Como observado nos espectros, pode-se indicar a presença de óleo quanto de aluminato na amostra de PMMA (Figura 4.26). É notório a absorção de grupos C=C que ocorrem acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ . O que indica que a amostra apresenta insaturações, provenientes, provavelmente, de moléculas de óleo adsorvidas na amostra com PMMA. Espectros análogos podem ser observados na Figura 4.19, a qual apresenta bandas de absorção de óleo adsorvidas na amostra com PCL. Já a larga e fraca banda por volta de  $580\text{ cm}^{-1}$  observada para os óxidos metálicos é atribuído a vibração Fe–O referente à  $\text{Fe}_2\text{O}_4$  ou Al–O disperso na partícula do polímero. Bandas encontradas em trabalhos com os de ROMIO (2006), SOUZA (2011) e WANG *et al.* (2010).

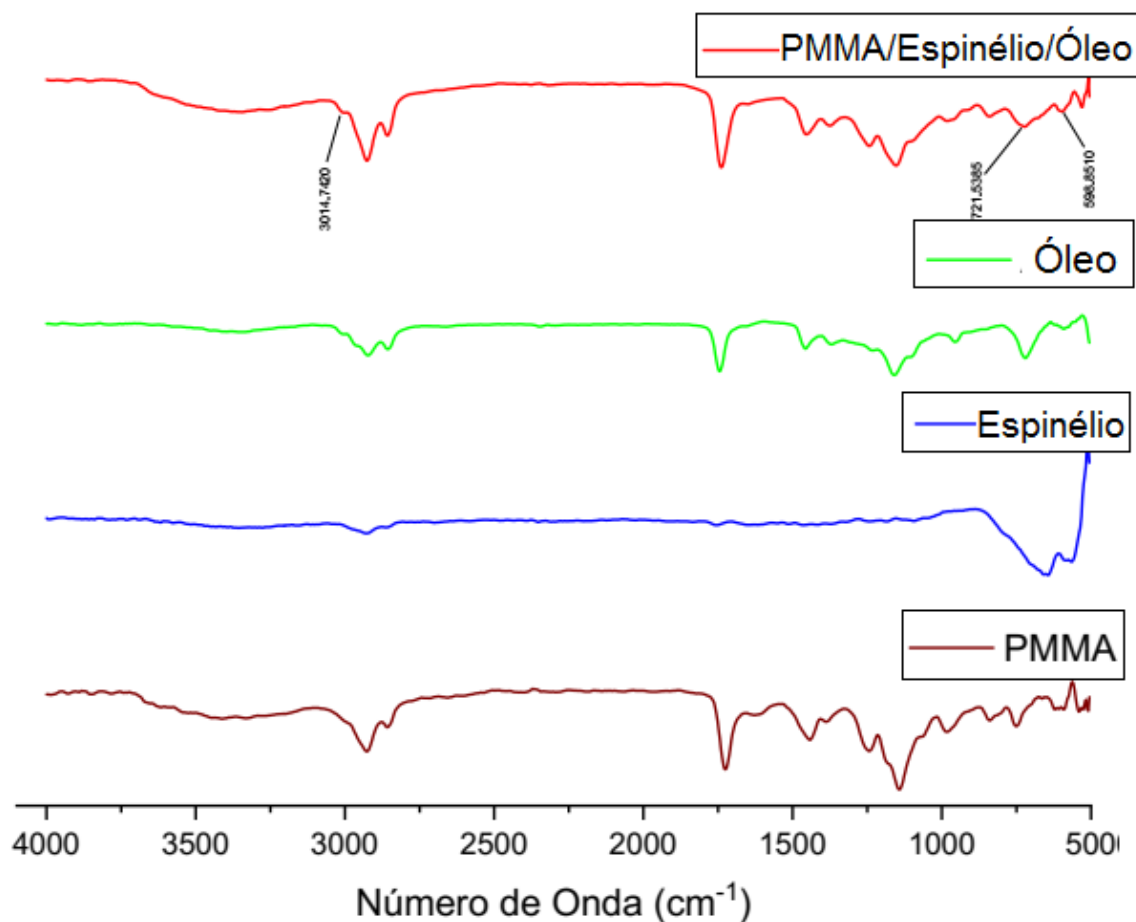


Figura 4. 26 – Espectros de FTIR característicos de PMMA/Espinélio/Óleo, Óleo de algodão e PMMA

Espectros análogos podem ser observados na amostra contendo PCL/Óleo/Espinélio da Figura 4.27, a qual apresenta bandas largas e fraca banda por volta de 580 cm<sup>-1</sup> observada para as óxidos metálicos e de acima de 3000 cm<sup>-1</sup> para os óleos em geral.

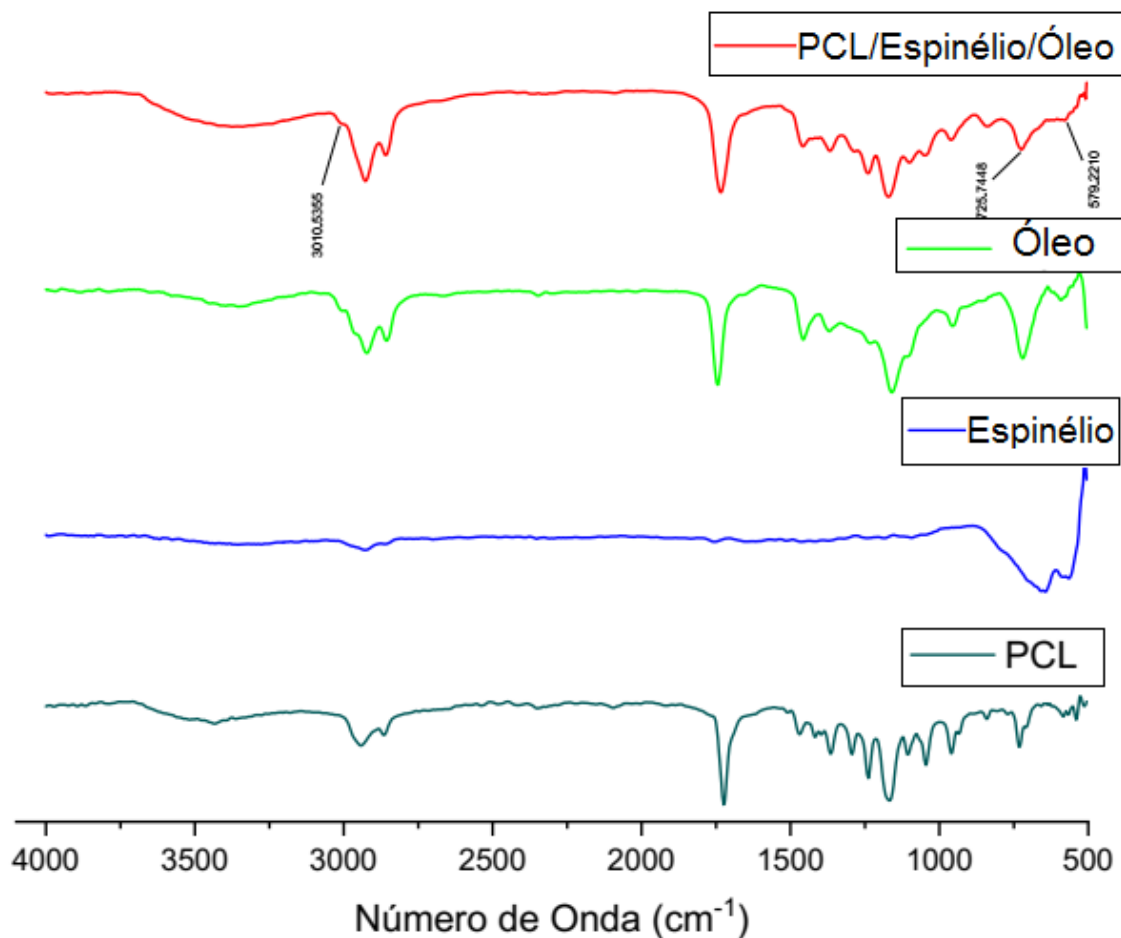


Figura 4.27 – Espectros de FTIR característicos de PCL/Espinélio/Óleo, Óleo de algodão e PCL.

Além destas caracterizações, as amostras foram submetidas a análises de DRX para identificação de fase cristalinas nas partículas poliméricas obtidas. E, assim como, os difratogramas apresentados até o momento, os difratogramas de amostras de PMMA e PCL (Figuras 4.28 e 4.29, respectivamente) apresentam os mesmos espectros de raios-X da amostra de aluminato de ferro que mostra picos de difração com maior intensidade em  $2\theta = 30, 752^\circ$ ;  $36,230^\circ$ ;  $44,047^\circ$  e  $64,053^\circ$ , mesmo com a sobreposição de alguns picos do aluminato de ferro na amostra. Deste forma, pôde-se comprovar que foi possível inserir óleo de algodão bem com material ferromagnético nas partículas de polímero, tanto para o PMMA quanto para o PCL. Resultado promissor para produção de partículas carreadoras de possíveis fármacos de liberação controlada e ativadas por campo magnético usando a técnica proposta neste estudo.

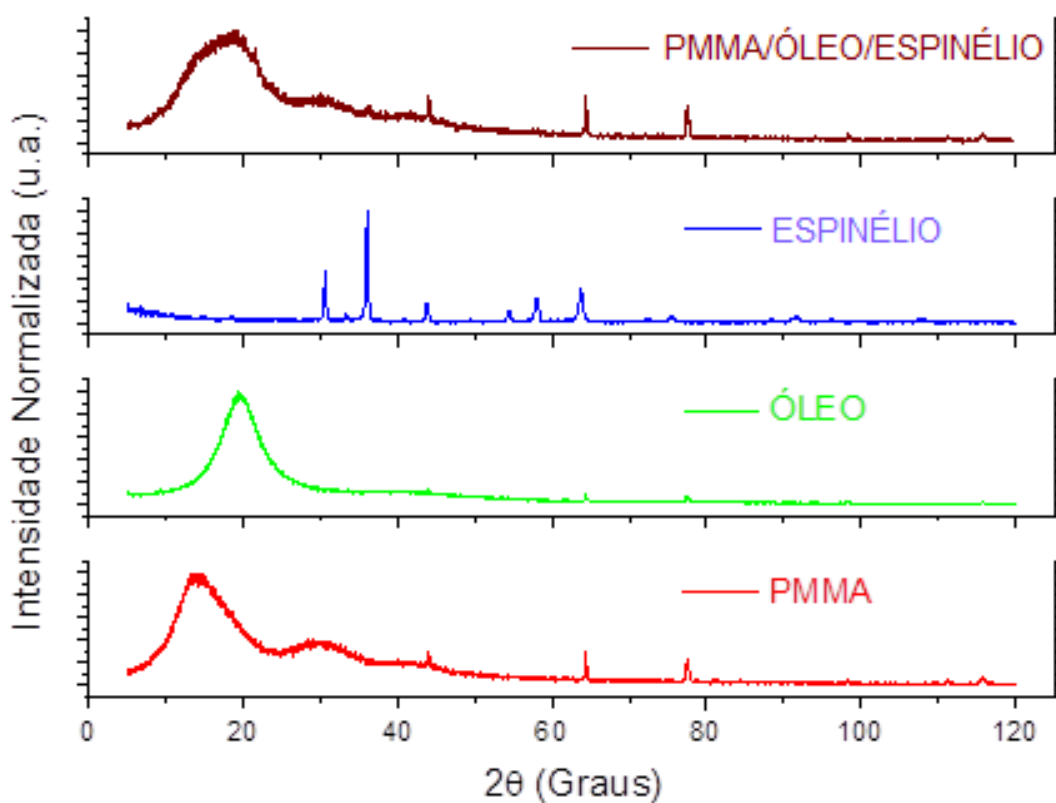


Figura 4.28 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PMMA contendo aluminato e óleo de algodão e o aluminato puro.

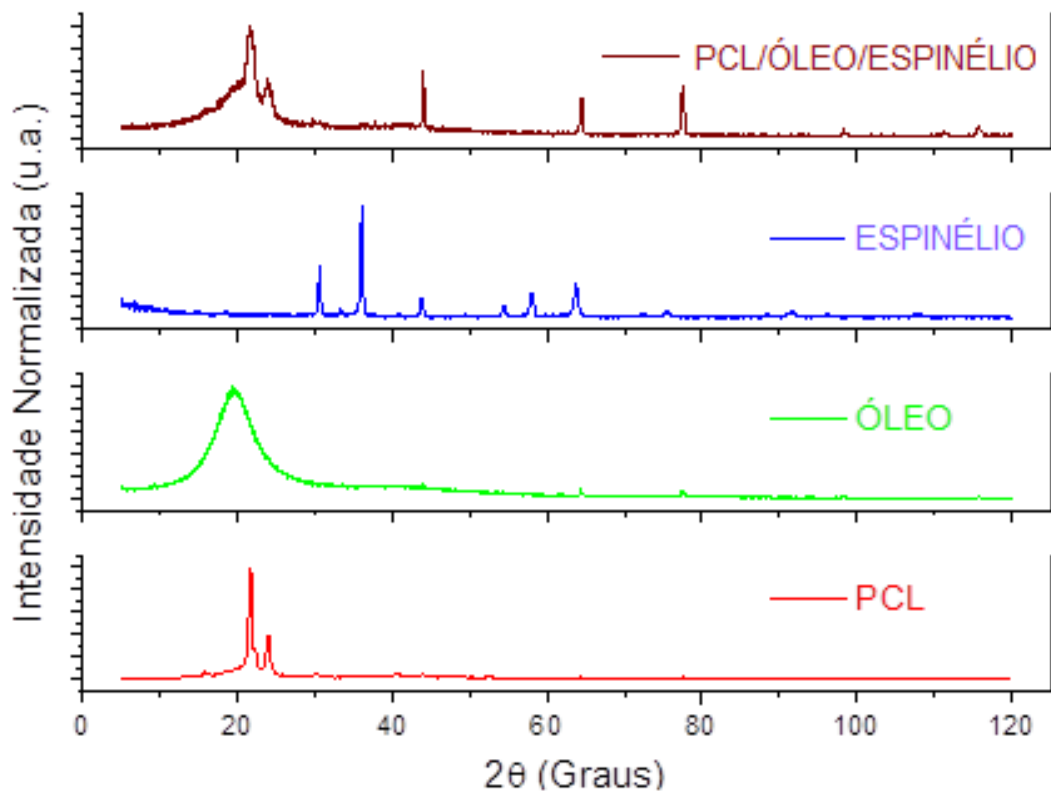


Figura 4.29 – Comparativo de difratogramas das nanopartículas poliméricas de PCL contendo aluminato e óleo de algodão e o aluminato puro.

---

## Capítulo 5

### Conclusão

---

## 5. Conclusões

- Os resultados encontrados permitiram concluir que a precipitação de partículas nanométricas a partir da atomização de solução polimérica em líquido antisolvente (nanoprecipitação) é tecnicamente viável e apresenta vantagens quanto à simplicidade de execução quando comparado com outras técnicas apresentadas nesta tese.
- Com a técnica estudada, diferentes condições operacionais como a natureza e concentração do polímero, o tipo de solvente, a pressão da atomização e a temperatura do líquido antisolvente foram utilizados para formar partículas com características morfológicas e tamanhos distintos.
- A concentração polimérica e a temperatura do líquido antisolvente também apresentam efeitos significativos na formação de partículas poliméricas. Foi comprovado que em baixas concentrações poliméricas e temperaturas mais altas obtém-se partículas de menor tamanho. Desta forma, quanto maior a massa de polímero, maiores são as interações entre as cadeias, o que diminui a transferência de solventes no meio repleto de cadeias poliméricas e, sendo assim, aumenta o tamanho das partículas obtidas. Já o aumento da temperatura tem efeito contrario no que diz respeito a transferência de solvente entre os meios, diminuindo a tensão superficial e, conseqüentemente, contribuindo na formação de partículas cada vez menores.
- A pressão de atomização demonstrou-se um efeito relevante para se obter partículas menores que 50 nm, comprovando que quanto maior a pressão de atomização, menores são as gotículas de solução polimérica adicionadas ao meio circulante e, por conseguinte, menores são as partículas obtidas ao final do processo de precipitação.
- A natureza do polímero e o tipo de solvente mostraram-se efeitos importantes no que se refere a formação de arranjos não estruturados de nanofibras. Tal característica teve maior evidencia quando foi atomizada a solução polimérica contendo PMMA em solventes alcoólicos (etanol, propanol e isopropanol) na água. A grande massa molecular do polímero junto com um arranjo estrutural peculiar do mesmo, na presença de um solvente com baixo poder de solubilização, corroboraram na formação destes arranjos. Vale destacar também que mesmo usando mistura de solventes como acetato de etila + etanol na solubilização do PMMA, quando atomizados resultaram neste arranjo não estruturado de nanofibras.



- Adicionalmente, foi avaliado a capacidade de encapsulamento de óleo de algodão e do aluminato de ferro a partir do sistema proposto. Para possível constatação deste feito, além das análises de MEV-FEG e MET, análises de espectroscopia de infravermelho FTIR bem como EDS e DRX foram realizadas, e com os resultados obtidos, pode-se concluir que, usando a técnica proposta neste estudo, foi possível a formação de partículas carreadoras com potencial de inserção de diferentes materiais, tais como: princípios ativos, materiais magnéticos, minerais, etc.
- Para estudos posteriores, fica como sugestão a avaliação da massa molecular dos polímeros na formação das partículas. Além disso, é válido estudar a possibilidade de inserção de princípios ativos nas formulações contendo óleos específicos bem como testes de liberação controlada deste material em meios vivos. Ao mesmo tempo, otimizar a inserção de material magnético nestas partículas. A ideia é usar estes materiais como fontes carreadoras de fármacos controladas por campo magnético.

## Referências bibliográficas

ALI, M. E.; LAMPRECHT, A. Polyethylene glycol as an alternative polymer solvent for nanoparticle preparation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 1, p. 135–142, 2013.

ALLEMANN, E. et al. **In vitro extended-release properties of drug-loaded poly(DL-lactic acid) nanoparticles produced by a salting-out procedure** **Pharmaceutical Research**, 1993.

ALLEMANN, E.; GURNY, R.; DOELKER, E. Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversible salting-out process: Influence of process parameters on particle size. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 87, n. 1–3, p. 247–253, 1992.

ALLOUCHE, J. Nanomaterials: A Danger or a Promise? A Chemical and Biological Perspective. In: BRAYNER, R.; FIÉVET, F. ;CORADIN, T. (Ed.). . **Engineering**. Paris: Springer, 2013. p. 49.

ALSHAMSAN, A. Nanoprecipitation is more efficient than emulsion solvent evaporation method to encapsulate cucurbitacin I in PLGA nanoparticles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 3, p. 219–222, 2014.

ANGELOVA, N.; YORDANOV, G. Nanoparticles of poly(styrene-co-maleic acid) as colloidal carriers for the anticancer drug epirubicin. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 452, n. 1, p. 73–81, 2014.

ANTONIETTI, M.; LANDFESTER, K. Polyreactions in miniemulsions. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 27, n. 4, p. 689–757, 2002.

BAGADE, O. M. et al. Appraisal on preparation and characterization of nanoparticles for parenteral and ophthalmic administration. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 490–503, 2013.

BAKHBAKHI, Y.; ALFADUL, S.; AJBAR, A. Precipitation of Ibuprofen Sodium using compressed carbon dioxide as antisolvent. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 1–2, p. 30–39, 2013.

BECK-BROICHSITTER, M. et al. Preparation of nanoparticles by solvent displacement for drug delivery: A shift in the “ ouzo region” upon drug loading. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, p. 244–253, 2010.

BEDÊ, P. M. *Produção e caracterização de nanopartículas polimérico-magnéticas para*

*utilização biomédicas*. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) - Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro.

BERNARDO, G.; VESELY, D. Equilibrium solubility of alcohols in polystyrene attained by controlled diffusion. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 3, p. 938–948, 2007.

BILATI, U.; ALLÉMANN, E.; DOELKER, E. Development of a nanoprecipitation method intended for the entrapment of hydrophilic drugs into nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 1, p. 67–75, 2005.

BOTET, R.; ROGER, K. How do interactions control droplet size during nanoprecipitation? **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 22, p. 108–112, 2016.

BYRAPPA, K.; OHARA, S.; ADSCHIRI, T. Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology - towards biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 3, p. 299–327, 2008.

C. SOLANS, P. IZQUIERDO, J. NOLLA, N. AZEMAR, M. J. G.-C. Nano-emulsions. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 10, n. 3–4, p. 102–110, 2005.

CAMILO, R. L. *Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto recobertas por 3-aminopropiltriétoxissilano para uso como material híbrido em nanotecnologia*. 2006. Tese (Doutorado em Materiais) - Instituto de pesquisas energéticas e nucleares, São Paulo.

CANEVAROLOJR, S. V. **Ciência dos polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. Terceira ed. São Paulo: Artliber editora, 2010.

CASTELVETRO, V.; DE VITA, C. Nanostructured hybrid materials from aqueous polymer dispersions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108–109, p. 167–185, 2004.

CHATTERJEE, A.; MISHRA, S. Novel synthesis with an atomized microemulsion technique and characterization of nano-calcium carbonate (CaCO<sub>3</sub>)/poly(methyl methacrylate) core-shell nanoparticles. **Particuology**, v. 11, n. 6, p. 760–767, 2013.

CHEN, B. et al. Reversal in multidrug resistance by magnetic nanoparticle of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> loaded with adriamycin and tetrandrine in K562/A02 leukemic cells. **International journal of nanomedicine**, v. 3, n. 2, p. 277–286, 2008.

CHOGNOT, D. et al. Surfactive water-soluble copolymers for the preparation of controlled surface nanoparticles by double emulsion/solvent evaporation. **Colloids and Surfaces B:**

**Biointerfaces**, v. 51, n. 1, p. 86–92, 2006.

CHRONOPOULOU, L. et al. Osmosis based method drives the self-assembly of polymeric chains into micro- and nanostructures. **Langmuir**, v. 25, n. 19, p. 11940–11946, 2009.

COCERO, M. J. et al. Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 3, p. 546–555, 2009.

CUNNINGHAM, M. F. Controlled/living radical polymerization in aqueous dispersed systems. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 33, n. 4, p. 365–398, 2008.

DOWY, S. et al. In situ optical monitoring of the solution concentration influence on supercritical particle precipitation. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 55, n. 1, p. 282–291, 2010.

ELIZONDO, E. et al. Preparation of biodegradable poly (methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanostructured microparticles by precipitation with a compressed antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 53, n. 1–3, p. 108–114, 2010.

FERGUSON, R. M.; MINARD, K. R.; KRISHNAN, K. M. Optimization of nanoparticle core size for magnetic particle imaging. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 321, n. 10, p. 1548–1551, 2009.

FERNANDES, L. S. L. et al. Development of a system by atomization for the formation of polymeric particles in micro and sub-micro scales. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 451, n. 1, p. 1–6, 2014.

FESSI, H. et al. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 55, n. 1, p. R1–R4, 1989.

GALINDO-RODRIGUEZ, S. et al. Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-out , Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 8, p. 1428–1439, 2004.

GONDA, K. et al. Fabrication of composite particles by liquid-liquid interfacial crystallization using an ultrasonic spray nozzle. **Powder Technology**, v. 269, p. 401–408, 2015.

GOVENDER, T. et al. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug. **Journal of controlled release : official journal of**

**the Controlled Release Society**, v. 57, n. 2, p. 171–185, 1999.

GUINEBRETIERE, S. et al. Nanocapsules of biodegradable polymers: preparation and characterization by direct high resolution electron microscopy. **Materials Science and Engineering: C**, v. 21, n. 1–2, p. 137–142, 2002.

HORNIG, S. et al. Synthetic polymeric nanoparticles by nanoprecipitation. p. 3838–3840, 2009.

HUANG, J. et al. Biodegradable self-assembled nanoparticles of poly (d,l-lactide-co-glycolide)/hyaluronic acid block copolymers for target delivery of docetaxel to breast cancer. **Biomaterials**, v. 35, n. 1, p. 550–566, 2014.

IBRAHIM, H. et al. Aqueous nanodispersions prepared by a salting-out process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 87, n. 1–3, p. 239–246, 1992.

IMRAN UL-HAQ, M. et al. Influence of polydispersity of poly(lactic acid) on particle formation by rapid expansion of supercritical CO<sub>2</sub> solutions. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 51, n. 3, p. 376–383, 2010.

IWATA, M.; MCGINITY, J. W. Preparation of multi-phase microspheres of poly(D,L-lactic acid) and poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) containing a W/O emulsion by a multiple emulsion solvent evaporation technique. **Journal of microencapsulation**, v. 9, n. 2, p. 201–214, 1992.

JEONG, Y. I. et al. Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles without surfactant. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 80, n. 12, p. 2228–2236, 2001.

JUN, Y. W.; LEE, J. H.; CHEON, J. Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 28, p. 5122–5135, 2008.

KIM, K.-J. Nano/micro spherical poly(Methyl methacrylate) particle formation by cooling from polymer solution. **Powder Technology**, v. 154, n. 2–3, p. 156–163, 2005.

KIM, S. H.; KIM, H. J.; YEO, S. DO. Crystallization of silibinin from organic solutions using supercritical and aqueous antisolvents. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 85, p. 102–109, 2014.

KONAN, Y. N.; GURNY, R.; ALLÉMANN, E. Preparation and characterization of sterile and freeze-dried sub-200 nm nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 233,

n. 1–2, p. 239–252, 2002.

KULTERER, M. R. et al. Nanoprecipitation of cellulose acetate using solvent/nonsolvent mixtures as dispersive media. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 375, n. 1–3, p. 23–29, 2011.

KWON, H. Y. et al. Preparation of PLGA nanoparticles containing estrogen by emulsification-diffusion method. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 182, n. 1–3, p. 123–130, 2001.

LEBOUILLE, J. G. J. L. et al. Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects Nanoprecipitation of polymers in a bad solvent. v. 460, p. 225–235, 2014.

LEE, S. H. et al. Nano spray drying: A novel method for preparing protein nanoparticles for protein therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 192–200, 2011.

LEE, S. J. et al. Magnetic enhancement of iron oxide nanoparticles encapsulated with poly(D,L-lactide-co-glycolide). **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 255, n. 1–3, p. 19–25, 2005.

LEGRAND, P. et al. Influence of polymer behaviour in organic solution on the production of polylactide nanoparticles by nanoprecipitation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 344, n. 1–2, p. 33–43, 2007.

LEPELTIER, E.; BOURGAUX, C.; COUVREUR, P. Nanoprecipitation and the “Ouzo effect”: Application to drug delivery devices. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 71, p. 86–97, 2014.

LI, X. et al. Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The B??chi Nano Spray Dryer B-90. **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 2, p. 304–310, 2010.

LIN, I. H.; LIANG, P. F.; TAN, C. S. Preparation of polystyrene/poly(methyl methacrylate) blends by compressed fluid antisolvent technique. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 51, n. 3, p. 384–398, 2010.

LOKHANDE, A. B. et al. Preparation and characterization of repaglinide loaded ethylcellulose nanoparticles by solvent diffusion technique using high pressure homogenizer. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 5, p. 421–426, 2013.

MEDEL, S. et al. Curcumin-bortezomib loaded polymeric nanoparticles for synergistic cancer therapy. **European Polymer Journal**, v. 93, n. May, p. 116–131, 2017.

- MILADI, K. et al. Encapsulation of alendronate sodium by nanoprecipitation and double emulsion: From preparation to in vitro studies. **Industrial Crops and Products**, v. 72, p. 24–33, 2015.
- MILLER-CHOU, B. A.; KOENIG, J. L. A review of polymer dissolution. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 28, n. 8, p. 1223–1270, 2003.
- MISHRA, B.; PATEL, B. B.; TIWARI, S. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, n. 1, p. 9–24, 2010.
- MOHAMMADI, G. et al. Development of azithromycin-PLGA nanoparticles: Physicochemical characterization and antibacterial effect against *Salmonella typhi*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 80, n. 1, p. 34–39, 2010.
- MOHAMMADI, G. et al. Physicochemical and anti-bacterial performance characterization of clarithromycin nanoparticles as colloidal drug delivery system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 88, n. 1, p. 39–44, 2011.
- MOHANRAJ, V. J.; CHEN, Y. Nanoparticles – A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. June, p. 561–573, 2006.
- MOLPECERES, J. et al. Application of central composite designs to the preparation of polycaprolactone nanoparticles by solvent displacement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 2, p. 206–213, 1996.
- MORA-HUERTAS, C. E. et al. Nanocapsules prepared via nanoprecipitation and emulsification-diffusion methods: Comparative study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 235–239, 2012.
- MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification-diffusion methods: Critical comparison. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 163, n. 2, p. 90–122, 2011.
- MORALES-CRUZ, M. et al. Two-step nanoprecipitation for the production of protein-loaded PLGA nanospheres. **Results in Pharma Sciences**, v. 2, n. 1, p. 79–85, 2012.
- MUNDARGI, R. C. et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(d,l-lactide-co-glycolide) and its derivatives. **Journal of Controlled Release**, v. 125, n. 3, p. 193–209, 2008.

NAGAVARMA, B. V. N. et al. Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- A review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 5, n. SUPPL. 3, p. 16–23, 2012.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKUYAMA, K. Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges. **Advanced Powder Technology**, v. 22, n. 1, p. 1–19, 2011.

NGUYEN, C. A. et al. Synthesis of a novel fluorescent poly(D,L-lactide) end-capped with 1-pyrenebutanol used for the preparation of nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 2, p. 217–222, 2003.

NORAKANKORN, C. et al. Synthesis of core/shell structure of glycidyl-functionalized poly(methyl methacrylate) latex nanoparticles via differential microemulsion polymerization. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 11, p. 2977–2986, 2009.

NORONHA, C. M. et al. Optimization of ??-tocopherol loaded nanocapsules by the nanoprecipitation method. **Industrial Crops and Products**, v. 50, p. 896–903, 2013.

OH, J. K.; PARK, J. M. Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: Design, preparation, and biomedical application. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 1, p. 168–189, 2011.

OLIVEIRA, A. M. et al. Nano Spray Drying as an Innovative Technology for Encapsulating Hydrophilic Active Pharmaceutical Ingredients ( API ). v. 4, n. 6, 2013.

PAL, T. Polymethylmethacrylate Coated Alginate Matrix Microcapsules for Controlled Release of Diclofenac Sodium. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 56–66, 2011.

PARK, S. J.; YEO, S. DO. Recrystallization of caffeine using gas antisolvent process. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 1, p. 85–92, 2008.

PELTONEN, L. et al. Improved entrapment efficiency of hydrophilic drug substance during nanoprecipitation of poly(l)lactide nanoparticles. **AAPS PharmSciTech**, v. 5, n. 1, p. E16, 2004.

PEREIRA, V. J. et al. A new approach to select solvents and operating conditions for supercritical antisolvent precipitation processes by using solubility parameter and group contribution methods. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 81, p. 128–146, 2013.

PINTO REIS, C. et al. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded



polymeric nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 2, n. 1, p. 8–21, 2006.

PLOUFFE, B. D. et al. Thermomagnetic determination of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticle diameters for biomedical applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 323, n. 17, p. 2310–2317, 2011.

QIN, Y. et al. Characterization of starch nanoparticles prepared by nanoprecipitation: Influence of amylose content and starch type. **Industrial Crops and Products**, v. 87, p. 182–190, 2016.

QUINTANAR-GUERRERO, D. et al. **Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers. Drug development and industrial pharmacy**, 1998.

RAO, J. P.; GECKELER, K. E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 36, n. 7, p. 887–913, 2011.

REVERCHON, E. et al. Spherical microparticles production by supercritical antisolvent precipitation: Interpretation of results. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 1, p. 70–84, 2008.

ROBERTS, A. D.; ZHANG, H. Pharmaceutical nanotechnology Poorly water-soluble drug nanoparticles via solvent evaporation in water-soluble porous polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 447, n. 1–2, p. 241–250, 2013.

RODRÍGUEZ-CRUZ, I. M. et al. Nanoparticle infiltration to prepare solvent-free controlled drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 371, n. 1–2, p. 177–181, 2009.

ROHANOVA, M.; BALIKOVA, M. Studies on distribution and metabolism of paramethoxymethamphetamine (PMMA) in rats after subcutaneous administration. **Toxicology**, v. 259, n. 1–2, p. 61–68, 2009.

ROMIO, A. P. *Encapsulação de nanopartículas de níquel obtidas a partir da técnica de polimerização em miniemulsão direta e inversa*. 2011. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Programa de Pós -Graduação em Eng. Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

ROSSMANN, M. et al. Manipulating the size, the morphology and the polymorphism of acetaminophen using supercritical antisolvent (SAS) precipitation. **Journal of Supercritical**

**Fluids**, v. 82, p. 230–237, 2013.

SANE, A.; LIMTRAKUL, J. Formation of retinyl palmitate-loaded poly(l-lactide) nanoparticles using rapid expansion of supercritical solutions into liquid solvents (RESOLV). **Journal of Supercritical Fluids**, v. 51, n. 2, p. 230–237, 2009.

SARASWATHI TS, MURUGAN M, BABU ANANTH D, U. S. K. CURRENT SCENARIO OF NANOPARTICLES IN DRUG. **International Journal of Advanced Pharmaceutics**, v. 4, n. 4, p. 259–267, 2014.

SARODE, A. L. et al. Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single- and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 3, p. 351–360, 2014.

SCHAFROTH, N. et al. Nano and microparticle engineering of water insoluble drugs using a novel spray-drying process. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 90, n. 1, p. 8–15, 2012.

SONG, X. et al. PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: Systematic study of particle size and drug entrapment efficiency. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, n. 1–2, p. 320–329, 2008.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir de polímeros pré-formados: parte II. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 101–106, 2012a.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir da polimerização de monômeros: parte I. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 96–100, 2012b.

SOUZA, K. C. D. E. *Síntese e caracterização de nanopartículas e nanocompósitos magnéticos para aplicações biomédicas*. 2011. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

THORAT, A. A.; DALVI, S. V. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. **Chemical Engineering Journal**, v. 181–182, p. 1–34, 2012.

TÜRK, M. Manufacture of submicron drug particles with enhanced dissolution behaviour by rapid expansion processes. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 47, n. 3, p. 537–545, 2009.

- VENTURINI, C. G. et al. Formulation of lipid core nanocapsules. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 375, n. 1–3, p. 200–208, 2011.
- VISENTIN, A. et al. Precipitation and encapsulation of rosemary antioxidants by supercritical antisolvent process. **Journal of Food Engineering**, v. 109, n. 1, p. 9–15, 2012.
- WANG, C. et al. Preparation and characterization of magnetic hollow PMMA nanospheres via in situ emulsion polymerization. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 363, n. 1–3, p. 71–77, 2010.
- WANG, Y. et al. A comparison between spray drying and spray freeze drying for dry powder inhaler formulation of drug-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 424, n. 1–2, p. 98–106, 2012.
- WHEATLEY, M. A.; LEWANDOWSKI, J. Nano-sized ultrasound contrast agent: Salting-out method. **Molecular Imaging**, v. 9, n. 2, p. 96–107, 2010.
- WU, K.; LI, J. Precipitation of a biodegradable polymer using compressed carbon dioxide as antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 46, n. 2, p. 211–216, 2008.
- ZAHARAN, F. et al. Dissolution rate enhancement of the anti-inflammatory drug diflunisal by coprecipitation with a biocompatible polymer using carbon dioxide as a supercritical fluid antisolvent. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 88, p. 56–65, 2014.
- ZHANG, C.; CHUNG, J. W.; PRIESTLEY, R. D. Dialysis nanoprecipitation of polystyrene nanoparticles. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, n. 20, p. 1798–1803, 2012.
- ZHANG, J. et al. Ultrasound-induced formation of polymer capsules by precipitation with compressed CO<sub>2</sub>. **European Polymer Journal**, v. 40, n. 7, p. 1349–1353, 2004.
- ZHANG, L. et al. Delivery of therapeutic radioisotopes using nanoparticle platforms: Potential benefit in systemic radiation therapy. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 3, n. 1, p. 159–170, 2010.
- ZHAO, X. et al. Hydrophobic dye/polymer composite colorants synthesized by miniemulsion solvent evaporation technique. **Dyes and Pigments**, v. 100, n. 1, p. 41–49, 2014.
- ZHONG, Q.; JIN, M. Zein nanoparticles produced by liquid-liquid dispersion. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 8, p. 2380–2387, 2009.
- ZU, Y. et al. Preparation and characterization of vitexin powder micronized by a supercritical antisolvent (SAS) process. **Powder Technology**, v. 228, p. 47–55, 2012.

## ANEXO I

